



No. 06-019204- -00005-0000

Fecha: 2007-11-28 14:50:02 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 400 OPOSIOBSERVTER Folios: 35

FORMULARIO UNICO DE OPOSICION 2000-12

1	OPOSICION A:	
☒	Patente de Invención	☐
☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
☐	Diseño Industrial	☐
☐	Esquema de Trazado para Circuitos Integrados	☐
☐	Marcas de Productos o Servicios	☐
☐	Marca Colectiva	☐
☐	Marca de Certificación	☐
☐	Lema Comercial	☐
2	Número del expediente: 06 019.204 Solicitante: NOVARTIS AG. Apoderado: JIMENA ESCOBAR URIBE Título de la nueva creación o denominación del signo: "PROCESO DE PURIFICACIÓN." Gaceta: 579 de 31 Agosto 2007 Número de Publicación 308.	
3	OPOSICION PRESENTADA POR:	
OPOSITOR	Nombre: TECNOQUIMICAS S.A., Sociedad comercial organizada y existente a las leyes Colombianas, con domicilio y sede principal en la Ciudad de Cali Valle. Dirección: Calle 23 # 7-39 Cali - Valle Teléfono: 882 5555 Fax: 883 8859 E-mail: Domicilio: Cali - Valle	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☒ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 890.300.466-5
REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: José Luis Reyes Villamizar Dirección: Cra. 17 No. 88-23, Of. 205 Teléfono: (1) 621.26.31 E-mail: info@reyes-abogados.com Fax: (1) 621.25.42 Domicilio: Bogotá, D.C.	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: 79'152.473 de Usaquén TP 44655

4	FUNDAMENTOS DE LA OPOSICION:
Causal: Incumplimiento de requisitos de patentabilidad (Título II, Capítulo I, Decisión 486 de 2000). Se violan los artículos 14, (las patentes de invención deben ser nuevas, tener nivel inventivo y ser susceptibles de aplicación industrial) 16 y 18 (una invención tiene nivel inventivo si no es obvia para una persona versada en la materia). Artículo 30 (Reivindicaciones) y artículo 42 (oposiciones) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina.	
Justificación: Ver Anexo	

5

Comprobante de pago No

07-99.128
07-99.122

(Oposición) Fecha

Noviembre 27 de 2002

(Prórroga) Fecha

Noviembre 28 de 2002

6

Anexos:

Comprobante de pago de la tasa



Poderes, si fuere el caso



Pruebas de los fundamentos de la oposición



Documentos que acrediten el legítimo interés, si fuere el caso



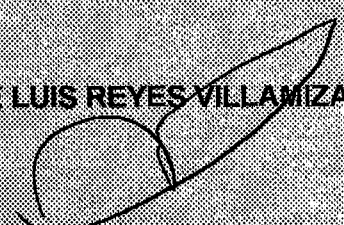
Certificado de existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas



Copia de la oposición para el traslado al solicitante.

7

NOMBRE: JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

FIRMA: 

3 4

67-59

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

EXPEDIENTE 06-019-204

TÍTULO SOLICITADO:

"PROCESO DE PURIFICACIÓN."

PUBLICACIÓN:

Gaceta 579 de 31 de Agosto de 2007, número de publicación 308.

SOLICITANTE:

NOVARTIS AG.

PRIORIDAD:

GB 0320312.2 de 29/08/2003.

APODERADO:

JIMENA ESCOBAR URIBE

TRÁMITE:

PRESENTACIÓN DE OPOSICIÓN

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.**, en desarrollo de lo dispuesto por los artículos 42 y siguientes de la Decisión 486 de 2000 de la Comunidad Andina de Naciones, me permito solicitarle, muy respetuosamente, dar curso a la siguiente

I. PETICIÓN

Negar el beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente **06-019-204**, por no cumplir con los requisitos de patentabilidad a que se refieren los artículos 14, 16, 18 y 19 de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones, con base en los fundamentos de hecho y de derecho que me permito exponer a continuación.

II. LEGÍTIMO INTERÉS

Asiste a **TECNOQUÍMICAS S.A.** legítimo interés para presentar esta oposición, pues la eventual concesión de la solicitud restringiría injustificadamente el empleo de ciertas sustancias y composiciones farmacéuticas carentes de nivel inventivo, en detrimento de sus legítimos intereses comerciales y de la libre competencia.

III. FUNDAMENTOS DE LA OPOSICIÓN

La solicitud colombiana en trámite 06-019-204 que se refiere a un proceso de obtención y purificación de terbinafina, que comprende en primer lugar, hacer reaccionar (E)-N-(3-halo-2-propenil)-N-metil-N-(1-naftilmetil)amina con 3,3-dimetil-1-butino en presencia de paladio y/o un catalizador de cobre y en segundo lugar, someter el resultado de esta reacción a destilación de vía corta o camino corto para recuperar la terbinafina en forma de base libre o por adición de ácido para formar la sal; incumple con todos los requisitos de patentabilidad, tal y como se demuestra con los siguientes argumentos:

- [La destilación de vía corta o camino corto con aplicación de vacío (Short Path Vacuum Distillation (SPVD)) es un proceso extensamente aplicado y ampliamente reconocido como una técnica de separación utilizada con frecuencia en la purificación de compuestos de baja volatilidad y termosensibles, (Lanzani y Bondioli, 1994; Cvengros, 1995; Hernandez y Rathbone, 1998; Ooi et al., 1994), en este proceso, las sustancias a destilar se exponen un tiempo más corto y a temperaturas más bajas. Además, existe una gran cantidad de referencias de estos destiladores que permiten un proceso continuo, lo que los hace útiles a nivel industrial¹, específicamente en la industria farmacéutica y química.

Muestra de la reconocida antigüedad en el uso y la aplicación de la SPVD, está dada por la descripción de la misma en el año de 1969 por R. Habendorff et al.,

¹ <http://www.avta-us.com/index.html>,
http://www.technoforce.net/design/short_path.htm
<http://www.chem-group.com/processing/short-path.tpl>
<http://209.85.165.104/search?q=cache:4kO4hcQ1Gj8J:www.oiltek.com.my/process-equip.html+short+path+distillation&hl=en&ct=clnk&cd=8>
http://209.85.165.104/search?q=cache:6p_cNVD15sJ:www.reactorvessels.demon.co.uk/Short_Path_Distillation/short_path_distillation.html+short+path+distillation&hl=en&ct=clnk&cd=13

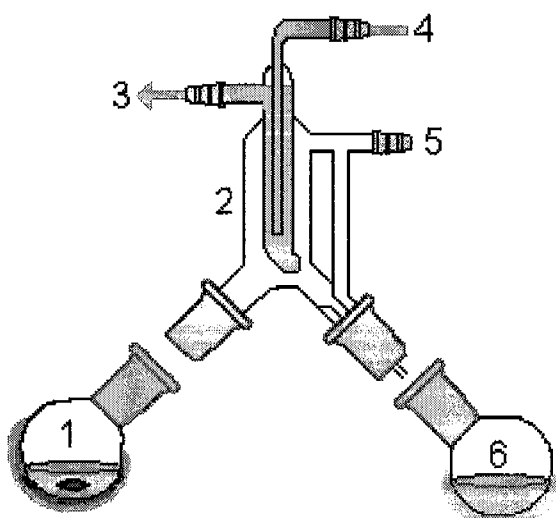
tal como consta en la patente americana US 3,434,935 publicada el 25 de Marzo del mismo año y titulada "APPARATUS FOR VACUUM AND SHORT-PATH DISTILLATION".

En consecuencia, [no puede atribuírsele novedad ni nivel inventivo al uso de una técnica de destilación ampliamente reconocida y aplicada con bastante anterioridad, y que de manera obvia resulta útil en caso de purificación de sustancias como la terbinafina.]

Adicionalmente en distintos sitios web podemos encontrar la definición, uso e importancia de este tipo de técnica, por ejemplo en www.answers.com/topic/distillation, encontramos:

Short path distillation

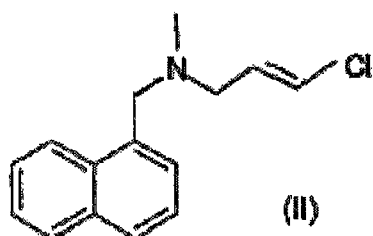
Short path distillation is a distillation technique that involves the distillate traveling a short distance, often only a few centimeters. A classic example would be a distillation involving the distillate traveling from one glass bulb to another, without the need for a condenser separating the two chambers. This technique is often used for compounds which are unstable at high temperatures. Advantages are that the temperature of the boiling liquid does not have to be much higher than the boiling point of the distilling substance, and the gases only have to travel a short distance while in the gas-phase before they can be cooled again to a lower temperature.



Short path vacuum distillation apparatus with vertical condenser (cold finger), to minimize the distillation path; 1: Still pot with stirrer bar/anti-bumping granules 2: Cold finger - bent to direct condensate 3: Cooling water out 4: cooling water in 5: Vacuum/gas inlet 6: Distillate flask/Distillate.

6-62
64

- Por su parte, la patente europea EP 1 236709 publicada el 04 de septiembre de 2002 y titulada "A PROCESS FOR THE PREPARATION OF TERBINAFINE" revela un proceso para la preparación de Terbinafina (E)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalene methanamine, que comprende la reacción de Tert butilacetileno con un compuesto de fórmula (II)



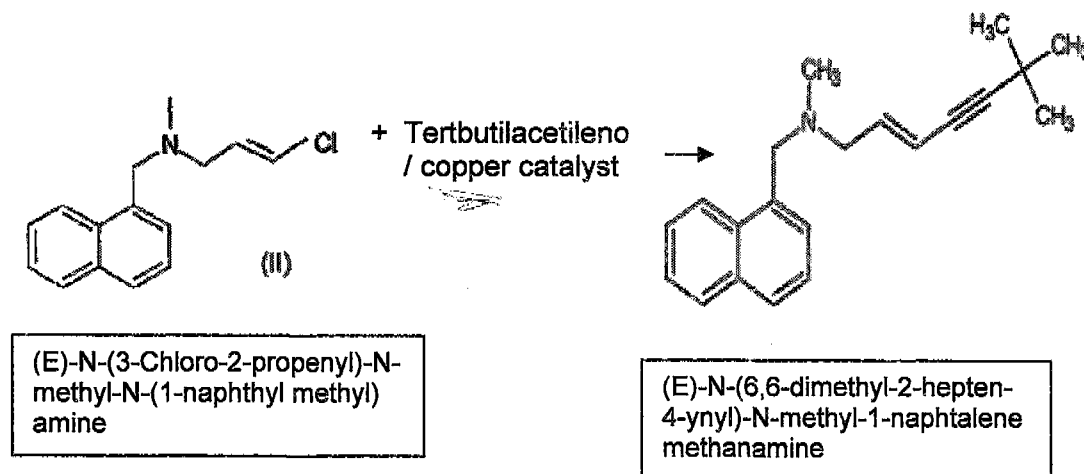
y que se caracteriza por que la reacción se lleva a cabo en presencia de cobre (I) sales o base ^{y del base} en ausencia de paladio.

(pg 2 de EP1236709 en fecha de publicación 1996)

Este proceso es un proceso mejorado con respecto al descrito por Alani M et al, en el cual la misma reacción se lleva a cabo en presencia de dos catalizadores metálicos, uno basado en paladio y el otro basado en cobre; la posibilidad de usar únicamente la sal de cobre hace que el trabajo y los pasos de purificación sean más fáciles, previniendo que el producto final esté contaminado con paladio, además, es ventajoso en términos de rendimiento y selectividad.

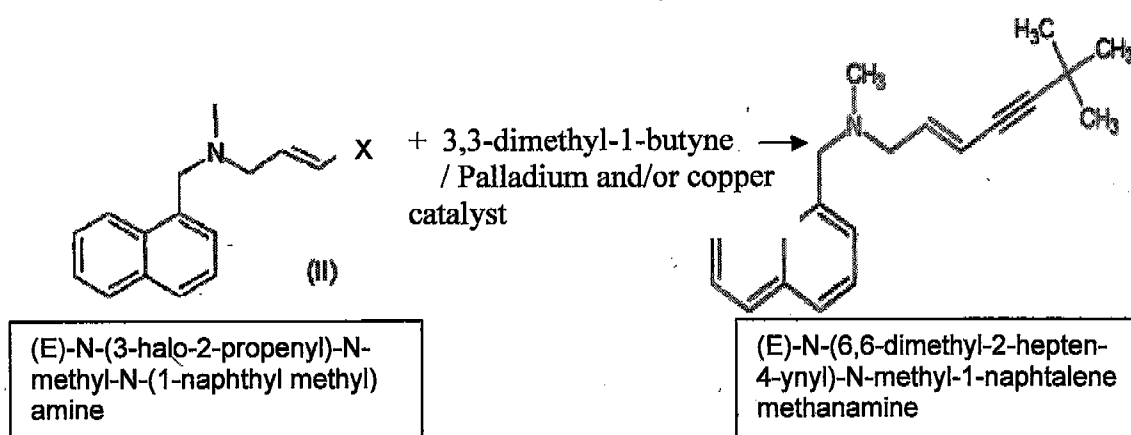
De igual manera, se indica la forma de preparación y el uso de Terbinafina Cruda como material de partida la cual es preparada según su capítulo reivindicatorio y tal como se mencionó antes, por reacción del compuesto (II) que podría llamarse (E)-N-(3-Chloro-2-propenyl)-N-methyl-N-(1-naphthyl methyl) amine con Tert-butilacetileno (que también podría llamarse 3,3-dimethyl-1-butyne), y que si se compara con la solicitud colombiana en trámite, estaríamos hablando de procesos idénticos, veamos:

EP 1 236709



~~2-67~~
65

Solicitud Colombiana en trámite



Si tenemos en cuenta lo descrito anteriormente, se observa claramente que las características asignadas al proceso de síntesis de terbinafina de la solicitud colombiana en trámite, específicamente lo que se refiere con los materiales de partida, intermediarios, reactivos utilizados y los catalizadores de la reacción ya habían sido revelados en la EP 1 236709, además, y es importante resaltar que dicha anterioridad describe que su proceso no utiliza catalizadores de paladio en el proceso y por tanto no requiere de una posterior etapa de purificación, con lo que aventaja al proceso de la solicitud colombiana ya que en ella si se incluye una etapa de purificación, (implicaría más tiempo y más costos en comparación con lo revelado en la EP 1 236709) y, que como se demostró anteriormente, dicha forma de purificación (mediante short path distillation) ahora incluida en esta solicitud en colombiana y conocida en el estado del arte, nos permiten afirmar que lo que ahora se pretende patentar en la actual solicitud en trámite no cumple con los requisitos de patentabilidad: No es novedosa puesto que como ya lo dijimos, usa los mismos materiales de partida, intermediarios, reactivos y catalizadores; No tiene altura inventiva puesto que el proceso que se sugiere para la purificación de la Terbinafina es ampliamente conocido y empleado; además, consideramos que carece de aplicación industrial si se tiene en cuenta que la EP ya mencionada al no usar Paladio como catalizador, evita la etapa de purificación, lo que querría decir sin duda alguna que el proceso revelado en la EP 1 236709 es ventajoso con respecto a lo revelado en la solicitud colombiana en trámite, en otras palabras, el problema técnico al que fallidamente plantea solución la solicitud colombiana en trámite, ya se había resuelto, como se puede apreciar en la anterioridad europea acá expuesta, al no utilizar paladio durante el proceso de obtención de terbinafina.

9-65
67

En conclusión, la solicitud colombiana en trámite, da una solución menos práctica que sus anterioridades a un problema técnico ya resuelto, utiliza un proceso de obtención de terbinafina descrito con anterioridad en el estado de la técnica en todas sus características y además, busca reivindicar un proceso de purificación reconocido y estandarizado en su uso, y que resulta obvia su aplicación en el caso, con lo que solicito respetuosamente a este despacho, que en consecuencia se decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que la contiene.

IV. FUNDAMENTOS DE DERECHO

Son fundamentos de derecho el Capítulo I, artículos 14, 16, 18 y 19 (Requisitos de Patentabilidad) y el artículo 42 (Oposiciones) de la Decisión 486 de 2000.

V. SOLICITUD DE PLAZO EXTRA PARA SUSTENTAR LA OPOSICIÓN

En desarrollo de lo dispuesto por el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486, solicito comedidamente a su Despacho el plazo adicional de sesenta días para sustentar la presente oposición. Para los anteriores efectos, me permito anexar la constancia de pago correspondiente.

VI. PRUEBAS

Ruego que se tenga como tal, sin perjuicio de las que puedan presentarse al vencimiento de la prórroga solicitada, y de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- La patente americana US 3,434,935 publicada el 25 de Marzo de 1965 y titulada "APPARATUS FOR VACUUM AND SHORT-PATH DISTILLATION".
- La patente europea EP 1 236709 publicada el 04 de septiembre de 2002 y titulada "A PROCESS FOR THE PREPARATION OF TERBINAFINE".

VII. ANEXOS

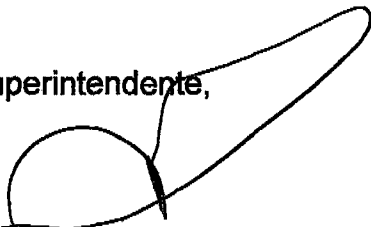
Para efectos del trámite correspondiente, me permito anexar al presente escrito los siguientes anexos

1. Certificado de existencia y representación legal de Tecnoquímicas S.A.
2. Poder para actuar.
3. Constancia de pago de las tasas de tramitación de oposición.
4. Constancia de pago para sustentar la solicitud de prórroga a que se refiere el artículo 42, inciso 2º de la Decisión 486.
5. Copia para correr traslado al solicitante.
6. El mencionado en el acápite de pruebas.

VIII. NOTIFICACIONES

El suscrito recibirá notificaciones en la secretaría de su Despacho o en mi oficina localizada en la Carrera 17 No. 88-23, Oficina 205, Fax (1) 621.25.42 de esta ciudad. Tecnoquímicas S.A. las recibirá en sus oficinas localizadas en la Calle 23 No. 7-39 de Cali.

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P.A. 44.655 de C.S.J.

March 25, 1969

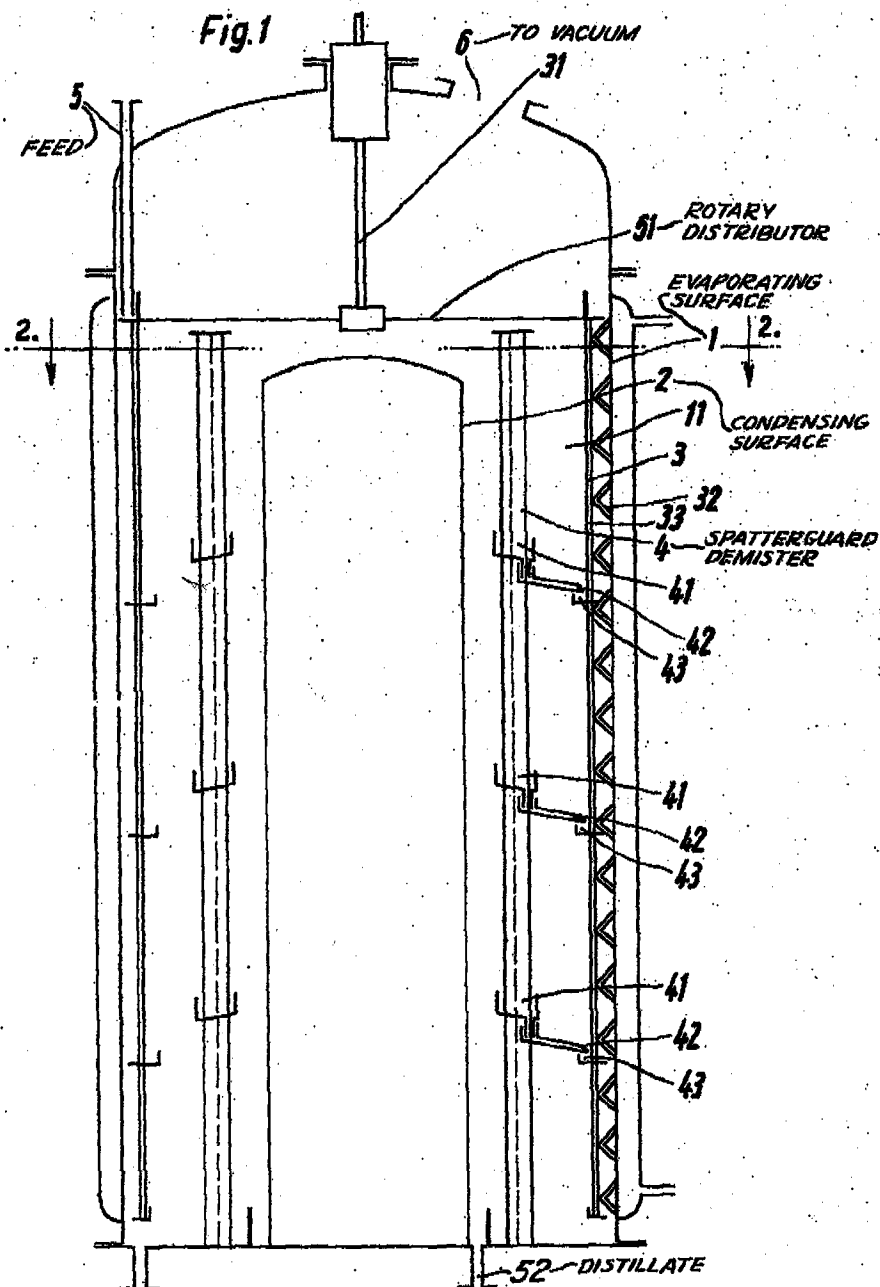
R. HABENDORFF ET AL

3,434,935

APPARATUS FOR VACUUM AND SHORT-PATH DISTILLATION

Filed March 29, 1968

Sheet 1 of 2



Inventors:
 Richard Habendorff
 Willi Fischer
 BY *Spencer & Kaye*
 Attorneys

12-68
70

March 25, 1969

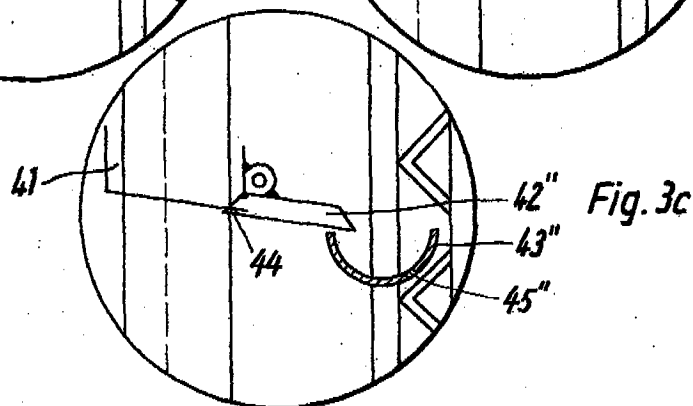
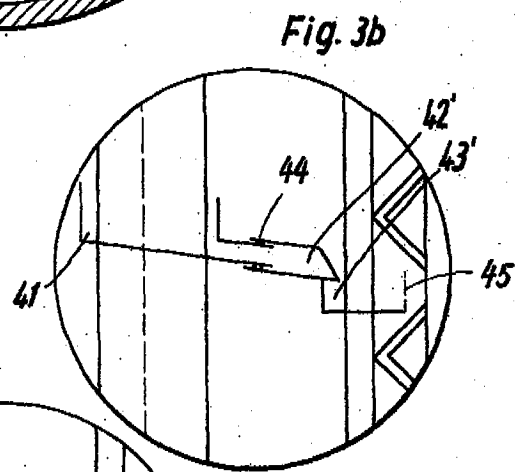
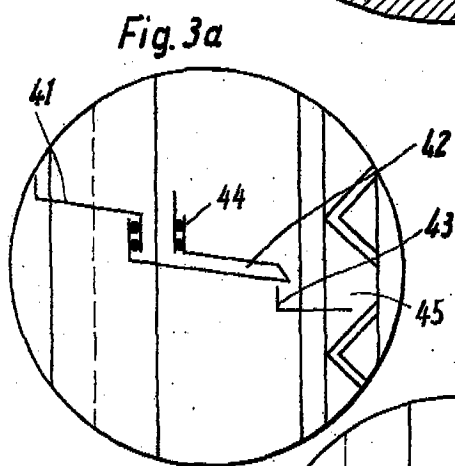
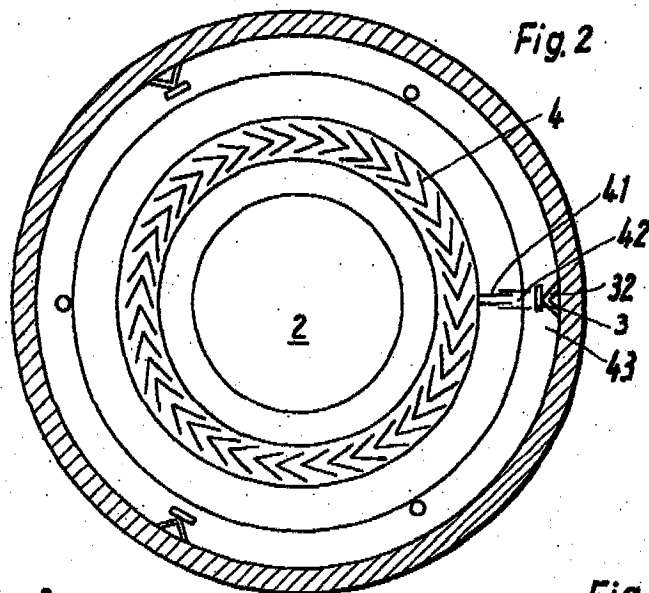
R. HABENDORFF ET AL

3,434,935

APPARATUS FOR VACUUM AND SHORT-PATH DISTILLATION

Filed March 29, 1968

Sheet 2 of 2



Inventors:
Richard Habendorff
Willi Fischer
BY *Spencer & Kaye*
Attorneys

United States Patent Office

3,434,935

Patented Mar. 25, 1969

1

3,434,935

APPARATUS FOR VACUUM AND SHORT-PATH DISTILLATION

Richard Habendorff, Seelscheid-Linden, and Willi Fischer, Seelscheid, Germany, assignors to Leybold-Heraeus-Verwaltung G.m.b.H., Cologne-Bayental, Germany

Filed Mar. 29, 1968, Ser. No. 717,288

Claims priority, application Germany, Mar. 29, 1967, L 56,116

Int. Cl. B01d 3/28, 3/10

U.S. Cl. 202-187

7 Claims

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

An improved arrangement for vacuum and short-path distillation apparatus wherein stationary, angled, spatterguard members are provided between a rotating means for spreading distilland on an evaporating surface, and a condensing surface whereon distilland vapors from the evaporating surface are condensed. The stationary spatterguard members are provided with a trough for collecting spattered distilland material. Means are also provided for delivering the spattered material back to the means for spreading, whereby the spattered material is spread onto the evaporating surface.

Background of the invention

The present invention relates to an apparatus for vacuum and short-path distillation. More particularly, the present invention relates to such apparatus having spatterguard members disposed within the distillation chamber of the apparatus in the vicinity of the condensing surface in such a manner that the evaporating surface is optically obstructed with respect to the condensing surface.

In the type of apparatus with which the present invention is concerned, a thin layer of distilland is spread onto an evaporating surface by a spreading or distributing means and is condensed on a cool condensing surface especially provided for that purpose.

Vacuum and short-path distillation is commonly practiced and widely employed throughout the chemical industry. Various devices and apparatus for the practice of this process are known. In the practice of vacuum and short-path distillation, it has been found advantageous, particularly for distillations in the ranges of fine and high vacuums, to spread the distilland in a thin layer, for example in the form of a film, over an evaporating surface. In such an arrangement, the thin layer spread on the evaporating surface is evaporated and condensed on a condensing surface oppositely disposed with respect to the evaporating surface. The distilland film is usually applied to the evaporating surface by distributing means especially designed for this purpose.

Various types of wipers, brushes, rollers and other suitable devices have been used for this purpose. It should be noted that the distillation arrangement, just described, has advantageously been employed, not only in the high vacuum range, but also in the fine and coarse vacuum ranges. One result of using the distillation process, as here described, in these ranges is that bubbles are formed on the evaporating surface. This is true particularly when materials of very different vapor pressures are used as the distilland in the distillation process. The bubbles formed by the distilland cause spatters on the evaporating surface, which leads to a contamination of the distillate material.

In order to eliminate this problem, previously designed apparatus for use in such processes have made use of rotating spatterguard members disposed between the evaporating and condensing surfaces, which rotate with

2

the distilland distributing means, and which optically obstruct the condensing surface from the evaporating surface. In such arrangements vapors from the distilland are passed through slits or openings, provided therefor, through the spatterguard members to the condensing surface. In this type of an arrangement, the spattered distilland materials are interrupted before reaching and contaminating the condensing surface and are thrown back to the evaporating surface with the help of centrifugal forces created as the spatterguard members are rotated. This arrangement does have the advantage that spattered distilland material caught by the spatterguard members is prevented from coming into contact with the condensing surface. However, this arrangement has the important disadvantage that considerable technical effort and expenditure is required where structurally large chambers characterized by large diameters and great heights are employed. Moreover, such large arrangements require solutions to special problems caused by the relatively large rotating mass involved.

Summary of the invention

It is therefore an object of the present invention to improve the vacuum and short-path distillation apparatus in order to eliminate the above-described disadvantages.

According to the present invention, it is therefore proposed to provide a series of stationary, angled spatterguard members, and at least one collecting trough at the stationary spatterguard members for collecting spattered distilland material stopped by the spatterguard members. The collecting trough is provided with at least one drain pipe through which the collected spattered distilland material is carried to a collecting channel provided on the rotating distributing means. The collecting channel on the distributing means, being open or perforated on its side facing the evaporating surface, returns the spattered material delivered by the drain pipe to the evaporating surface with the help of centrifugal forces the distributing means creates as it rotates. The collecting channel on the rotating distributing means can be a ring-shaped member which is horizontally disposed or inclined toward the evaporating surface. The collecting channel can also be a rectangularly shaped, or semi-circularly shaped member.

In order to facilitate the installing of the rotating distributing means, it is preferred to construct the means connecting the drain pipe to the collecting trough in such a manner that the drain pipe is laterally pivotal with respect to the collecting trough. Thus, when a plurality of collecting troughs are provided at the stationary spatterguards, one above the other, in a stacked arrangement, the drain pipes can be uniformly moved, if necessary, by an appropriate device provided for that purpose.

According to another preferred arrangement, the drain pipe of the collecting trough is connected to the collecting trough by a means which allows the drain pipe to be displaceable in its longitudinal direction.

In yet another advantageous arrangement, the drain pipe of the collecting trough is connected to the collecting trough so that the drain pipe is foldable from a relatively horizontal position to a relatively vertical position and vice versa.

In order to prevent the spattered distilland material collected in the collecting troughs from reaching the condensing surface and to flow off downwardly, it is advantageous to seal the collecting trough drain pipe from the collecting trough in any known manner using any suitable sealing device or material.

Brief description of the drawings

FIGURE 1 is a view of a longitudinal section of the distillation process apparatus according to the present invention.

FIGURE 2 is a cross-sectional view taken along the line 2--2 of FIGURE 1.

FIGURES 3a through 3c are partial views of the apparatus according to the invention showing various embodiments of the collecting trough-drain pipe-collecting channel arrangement of parts.

Description of the preferred embodiments

Referring first to FIGURE 1, a longitudinal section taken through a distillation chamber according to the present invention is shown therein. Distilland material is spread onto an evaporating surface 1 by spreading or distributing means mounted on the distributing means rotor 3 and driven by a shaft 31. Distributor elements 32 of the distributing means are disposed on appropriate suspension devices 33 positioned between the evaporating surface 1 and the condensing surface 2 within the interior of the distillation chamber shown. Also located within the distillation chamber are stationary, spatterguard members 4. The spatterguard members 4 are angle-shaped and are arranged one behind the other. The inside surface of the angle of each spatterguard member 4 faces the outside surface of the angle of the preceding spatterguard member 4. In addition, the spatterguard members 4 are positioned between the condensing surface and the condensing surface side of the distributing means in such a manner that the spatterguard members 4 provide an optical obstruction between the evaporating surface 1 and the condensing surface 2.

Three collecting troughs 41, each having at least one drain pipe 42 connected thereto, are disposed in vertical series on the spatterguard members 4. At the end of the drain pipe 42 away from the collecting trough 41, a channel 43 is provided which is connected to the distributing means rotor 3. By this arrangement spattered distilland material collected in the collecting trough 41 passes through the drain pipe 42 and is delivered to the channel 43. From there the spattered distilland material is returned to the evaporating surface 1 by centrifugal forces created by the rotation of the distributing means rotor 3.

Again, as shown in FIGURE 1, distilland material first enters the distillation chamber by way of inlet pipe 5 which delivers the distilland material to the rotating distributor plate 51. The distributor plate 51 in turn delivers the distilland to the evaporating surface 1. The distillate formed on the condensing surface 2 is collected and drawn off at 52. The interior 11 of the distillation chamber is evacuated through the exit connection 6 by an evacuating device not shown.

Referring now to FIGURE 2, shown therein is a cross section of the distillation apparatus according to the invention, as viewed along the line 2--2 of FIGURE 1. The spatterguard members 4 are illustrated to be in series arrangement. As clearly depicted, the inside surface of each spatterguard member 4 faces the outside surface of each preceding angled spatterguard member 4 in the series arrangement.

Referring to FIGURES 3a-3c, enlarged views of the collecting trough-drain pipe-collecting channel arrangement of parts are illustrated.

In particular, referring to FIGURE 3a, the drain pipe 42 is shown to be connected to the collecting trough 41 by means which allows drain pipe 42 to be pivoted laterally in position.

Referring next to FIGURE 3b, in the arrangement of parts shown therein, the drain pipe 42' is provided with means which allows it to be displaced in the direction of its long dimension.

Referring next to FIGURE 3c, in the arrangement of parts shown therein, the drain pipe 42'' is provided with means which allows it to be folded from a relatively horizontal position to a relatively vertical position and vice versa.

Furthermore, various embodiments of the collecting channel positioned on the distributing means rotor 3 are

shown in the FIGURES 3a through 3c. Referring again to FIGURE 3a, the channel 43 is shown to be open on its side facing the evaporating surface 1 at 45, as in the apparatus of FIGURE 1.

Referring again to FIGURE 3b, the channel 43' consists of a rectangularly-shaped member which is open on its side facing the evaporating surface 1 by means of perforations 45' provided therefor.

Referring again to FIGURE 3c, the channel 43'', shown therein, is constructed so as to have a semi-circular cross section and an opening 45''.

In order to avoid the possibility of spattered distilland material flowing back to the condensing surface a seal 44 is provided in each of the embodiments, FIGURES 3a-3c, between the collecting trough and collecting trough drain pipe.

It will be understood that the above description of the present invention is susceptible to various modifications, changes and adaptations, and the same are intended to be comprehended within the meaning and range of equivalents of the appended claims.

We claim:

1. In apparatus for vacuum and short-path distillation having a vacuum chamber, an evaporating surface with a thin layer of distilland material spread thereon, rotating distributing means for spreading the distilland onto the evaporating surface, a cooled condensing surface, spatterguards provided between said evaporating surface and said condensing surface which form an optical obstruction between the evaporating surface and the condensing surface, the distilland being condensed onto the condensing surface after passing as a vapor through openings, provided therefor, between the spatterguards, the improvement wherein

- (a) said spatterguards are stationary, angled members being arranged in series, one behind the other, to collect spattered distilland material, and being disposed between said rotating distributing means and said condensing surface;
- (b) at least one collecting trough disposed at said stationary spatterguards for collecting spattered distilland material from said stationary spatterguards;
- (c) at least one drain pipe leading from said collecting trough whereby collected spattered distilland material is returned to said rotating distributing means;
- (d) a collecting channel provided on the rotating distributing means for receiving spattered distilland material from said drain pipe; and
- (e) said collecting channel being provided at least one opening on its evaporating surface side whereby spattered distilland material can be returned to the evaporating surface.

2. Apparatus as defined in claim 1 wherein said drain pipe is connected to said collecting trough by means which allows the drain pipe to be displaced in a longitudinal direction.

3. Apparatus as defined in claim 1 wherein said drain pipe is pivotally connected to said collecting trough by means which allows the drain pipe to be displaced laterally in its connected position.

4. Apparatus as defined in claim 1 wherein said drain pipe is pivotally connected to said collecting trough by means which allows the drain pipe to be folded from a relatively horizontal position to a relatively vertical position.

5. Apparatus as defined in claim 1 wherein said collecting channel has a semicircular shape in cross section.

6. Apparatus as defined in claim 1 wherein said evaporating surface side of said collecting channel has a wall member provided with a plurality of perforations.

7. Apparatus as defined in claim 1, said apparatus further defined by means providing a seal between said drain pipe and said collecting trough.

73

3,434,935

5

6

References Cited

UNITED STATES PATENTS

2,993,842 7/1961 Smith 202—187 X
2,955,990 10/1960 Smith 159—6
3,004,901 10/1961 Nerge et al. 202—236
3,054,729 9/1962 Smith 159—6 X

FOREIGN PATENTS

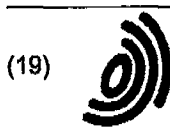
330,805 6/1930 Great Britain.

656,605 8/1951 Great Britain.
1,068,219 11/1959 Germany.

NORMAN YUDKOFF, *Primary Examiner*.
F. E. DRUMMOND, *Assistant Examiner*.

U.S. CL. X.R.

159—6; 202—197, 205, 236



(19)

Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 236 709 A2

16 72
74

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
04.09.2002 Bulletin 2002/36

(51) Int Cl.⁷: C07C 209/68, C07C 211/27

(21) Application number: 02003969.9

(22) Date of filing: 22.02.2002

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(30) Priority: 02.03.2001 IT MI010430

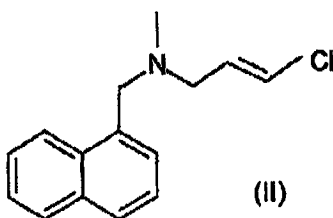
(71) Applicant: Dinamite Dipharma S.p.A. (in
abbreviated form Dipharma S.p.A.)
33031 Basilliano (Udine) (IT)

(72) Inventors:
• Castaldi, Graziano
28072 Briona (Novara) (IT)
• Barreca, Giuseppe
22050 Montevicchia (Como) (IT)
• Rossi, Renzo
56100 Pisa (IT)

(74) Representative: Minoja, Fabrizio, Dr.
Blanchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Rossini, 8
20122 Milano (IT)

(54) A process for the preparation of terbinafine

(57) A process for the preparation of terbinafine which comprises the reaction of tert-butylacetylene with a compound of formula (II)



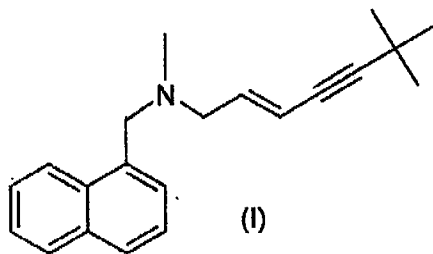
characterized in that the reaction is carried out in the presence of copper (I) salts and of a base, in the absence of palladium.

EP 1 236 709 A2

77
75 73

Description

[0001] The present invention relates to a process for the preparation of terbinafine or (E)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalene methan-amine, a known medicament with antifungal activity for the topical use, belonging to the propenylamine class, whose formula is reported below:



Prior art

[0002] Terbinafine has been disclosed in US 4,755,538, which reports a number of methods for the preparation thereof. In particular, the described processes involve:

- a) alkylation of N-methyl-1-naphthalenemethylamine with trans-6,6-dimethylhept-2-en-4-ynyl-1-bromide;
- b) catalytic hydrogenation of N-methyl-N-(1-naphthalenemethyl)-6,6-dimethylhept-2,4-dienyl-1-amine;
- c) reductive amination 1-naphthylmethylamine with trans-6,6-dimethylhept-2-en-4-yn-1-al in the presence of formaldehyde and sodium borohydride.

[0003] Said processes are however not convenient in that the undesired stereoisomer (Z) is also formed, which has then to be removed with chromatographic procedures.

[0004] US 5,817,875 discloses other processes, which comprise the reaction of N-methyl-1-naphthalenemethylamine with epichlorohydrin or with bromoacetaldehyde dialkylacetal, followed by the introduction of the alkyne side chain by reaction of the epoxy group with a lithium tert-butyldiacetylene and subsequent dehydration, or by reaction of the acetal carbonyl with a suitable ilide according to Wittig. In this case also, the Z isomer is still present in addition to the desired isomer.

[0005] Stereospecific synthesis for the preparation of terbinafine using organometal reagents have also been described.

[0006] In a paper by A. Stutz et al., (Int. Conf. Organomet. Chem. 1274; 1985 Abs. 329), 6,6-dimethylhept-1-en-4-ynyl-3-hydroxy is acetylated and condensed with N-methyl-1-naphthalenemethylamine in the presence of palladium(0) tetrakis(triphenylphosphine) and

triethylamine to yield terbinafine and its (Z)-isomer. Some degree of selectivity towards one of the isomers can be obtained by changing the experimental conditions and using a catalyst of palladium linked to a polymer (B.M. Trost et al., J. Am. Chem. Soc., 100, 7779; 1978).

[0007] A further stereoselective synthesis of terbinafine has been described by D.E. Rudisile, L.A. Castonguay and J.K. Stille in Tetrahedron Lett., 29, 13, 1509-15; 1988.

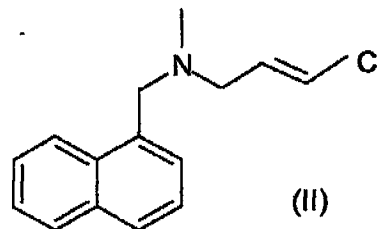
[0008] This work is based on the fact that the coupling reactions between vinyl halides and alkynyl-stannanes catalyzed by palladium give high yields and maintain the stereochemistry of the double bond.

[0009] A synthesis of terbinafine and, more generally, of amino-enin derivatives has been described by M. Alani et al., in Tetrahedron Lett., 37, 1, 57-8; 1996, and comprises the reaction of aminovinyl chlorides 1-alkynes in the presence of complexes of palladium in piperidine.

[0010] The Authors disclose that amination of (E)-1,3-dichloropropene with N-methyl-1-naphthalenemethylamine in acetonitrile in the presence of potassium carbonate and a catalytic amount of potassium iodide (10%) selectively yields the corresponding (E)-vinyl chloride. The resulting product is reacted with tert-butyldiacetylene in the presence of piperidine and a catalytic amount of palladium dichlorodibenzonitrile and copper (I)iodide to stereospecifically obtain terbinafine (I) in almost quantitative yields. Substantially similar processes are also disclosed in EP 421302, EP 645369, US 5231183, US 5296612, WO 01/77064 and WO 02/02503.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

[0011] It has now been found that terbinafine can advantageously be obtained by reaction of tert-butyldiacetylene with a compound of formula (II)



in the presence of copper (I) salts and of a base.

[0012] The process according to the invention is an improvement to the method described by Alani M et al, cited above, in which the same reaction is carried out using two metal catalysts, one based on palladium and the other based on copper. The possibility to use only the copper salt indeed makes the work up and purification steps easier while preventing the final product from

being contaminated by palladium.

[0013] Furthermore, the process of the invention is advantageous in terms of yields and selectivity.

[0014] Suitable copper (I) salts for use according to the invention are halides, preferably iodide.

[0015] Amines such as pyridine, piperidine, piperazine, morpholine, diisopropylamine, triethylamine, n-octylamine, n-butylamine, picoline and the like may preferably be used as bases, n-butylamine being particularly preferred.

[0016] The reaction is carried out optionally in the presence of a solvent at a temperature ranging from 20°C to 100°C, preferably 60°-90°C, in the presence of a catalytic amount of copper (I) salt ranging from 1% to 30% molar, preferably 10-20% molar.

[0017] The following examples illustrate the invention in greater detail.

Example 1: Preparation of crude terbinafine

[0018] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmoles) in n-butylamine (2.8 g; 38.6 mmoles), is added with tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmoles) and copper(I)iodide (0.30 g; 1.55 mmoles). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 80°C, keeping these conditions for 22 hours.

[0019] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0020] 2.3 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

[0021] ¹H NMR (CDCl₃, δ in ppm): 1.25 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 3.13 (dd, 2H), 3.90 (s, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 7.36-8.31 (aromatics, 7H).

[0022] GC-MS (m/z): 291 (M⁺), 276, 234, 196, 141

Example 2: Preparation of crude terbinafine

[0023] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmoles) in piperidine (3.3 g; 38.6 mmoles), is added with tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmoles) and copper(I)iodide (0.30 g; 1.55 mmoles). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 80°C, keeping these conditions for 22 hours.

[0024] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0025] 2.4 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

Example 3: Preparation of crude terbinafine

[0026] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmoles) in dimethylformamide (3.8 mL) is added with n-butylamine (1.12 g; 15.5 mmoles), tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmoles) and copper(I)iodide (0.30 g; 1.55

mmoles). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 100°C, keeping these conditions for 24 hours.

[0027] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0028] 2.6 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

Example 4: Preparation of crude terbinafine

[0029] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmoles) in n-butylamine (2.8 g; 38.6 mmoles), is added with tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmoles) and copper(I)iodide (0.07 g; 0.38 mmoles). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 80°C, keeping these conditions for 40 hours.

[0030] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0031] 1.5 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

Example 5: Preparation of crude terbinafine

[0032] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmoles) in n-butylamine (2.8 g; 38.6 mmoles), is added with tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmoles) and copper(I)bromide (0.33 g; 2.28 mmoles). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 80°C, keeping these conditions for 22 hours.

[0033] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0034] 1.8 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

Example 6: Preparation of terbinafine hydrochloride

[0035] A solution of crude terbinafine (example 1, ~ 7.7 mmoles) in acetone (16 mL) is added with a 37% w/w hydrochloric acid solution (0.76 g, 7.7 mmoles). Crystallization is obtained by seeding with pure terbinafine hydrochloride while cooling -10°C.

[0036] After 1 hour the mixture is filtered and the solid is washed with acetone, then dried to obtain 2.0 g of pure terbinafine hydrochloride as a white solid (80% yield starting from vinyl chloride II).

[0037] ¹H NMR (DMSO d₆, δ in ppm): 1.18 (s, 9H), 2.52 (d, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 7.43-8.43 (aromatics, 7H), 11.4 (s, 1H).

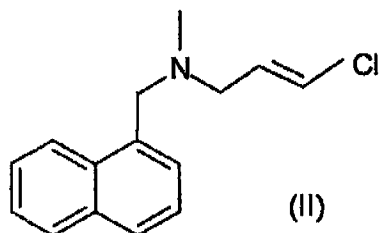
[0038] HPLC purity: 99.93%

[0039] Melting point: 205° - 206°C

19
25
77**Claims**

1. A process for the preparation of terbinafine, which comprises reacting tert-butylacetylene with a compound of formula (II)

5



10

(II)

15

characterized in that the reaction is carried out in the presence of copper (I) salts and of a base, in the absence of palladium.

20

2. A process as claimed in claim 1, wherein the copper (I) salts are the halides.
3. A process as claimed in claim 2, wherein the copper (I) salt is the iodide.
4. A process as claimed in any one of claims 1 to 2, wherein the bases are amines.
5. A process as claimed in claim 4, wherein the bases are selected from pyridine, piperidine, piperazine, morpholine, diisopropylamine, triethylamine, n-octylamine, n-butylamine, picoline.
6. A process as claimed in claim 5, wherein the base is n-butylamine.

25

30

35

40

45

50

55



7678
AA 3286875
NOTARIA TERCERA
ENCOPIADO

ESCRITURA NUMERO CUATRO MIL QUINIENTOS -
TREINTA Y NUEVE (No.4.539) -----
En la ciudad de Cali, Capital del Depar-
tamento del Valle del Cauca, República de
Colombia, a los VEINTITRES (23) días -
del mes de OCTUBRE del año DOS MIL UNO --

(2.001), ante mi, JORGE ENRIQUE CAICEDO ZAMORANO, Notario
T E R C E R O (3o.) del Círculo de Cali, - - - - -

compareció JUAN MANUEL BARBERI OSPINA mayor de edad, vecino de Cali,
identificado con la cédula de ciudadanía número 14.949.561 de Cali, y dijo: ----

PRIMERO.- Que obra en su carácter de Representante Legal de en nombre y
representación de TECNOQUIMICAS S.A. sociedad comercial organizada y existente
conforme a las leyes colombianas, con domicilio y sede principal en Cali constituida
por escritura pública número 2670 de la Notaría Segunda de Cali de fecha 12 de
junio de 1957, reformada en distintas oportunidades, según consta en el certificado
expedido por la Cámara de Comercio de Cali -----

SEGUNDO: Que en tal carácter, por este público instrumento, concede Poder Especial
pero amplio y suficiente a JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, vecino de
Bogotá, identificado con C.C. # 79.152.473 de Isaquén, abogado en ejercicio, portador
de la T.P 44655 del C.S.de la J., domiciliado en Bogotá, D.C., República de Colombia
con dirección carrera 7 No. 88.23 oficina 205, de la misma ciudad, como su representante
con poder especial, amplio y suficiente, para obtener la protección de nuestra propiedad
industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto lo autorizo, para que nos
represente ante cualesquiera entidad o persona, ejerzan o no jurisdicción, especialmente
ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, en todo lo
concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención, formulación de observaciones y
oposición a patentes de invención, modelos y dibujos industriales y el registro de
licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de oposición, cancelación, nulidad,
medidas cautelares, concesión de licencias y en general los procesos civiles, penales,
administrativos o contencioso-administrativos relacionados con esos derechos u otros de
diferente naturaleza; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan; y c) para

Como Notario Veintitres de este Círculo
hago constar que esta fotocopia coincide
con su fotocopia auténtica que he tenido
a la vista.
13 AGO 2007
WILLY VALEN MOSRA
NOTARIO VEINTITRES
BOGOTÁ D.C. - Colombia

4539
OCT 23

LUZ MERY CORREA
ELABORACION DE ESCRITURAS
Notaría 3ª de Cali

27 NOV 2007
REPUBLICA DE COLOMBIA
NOTARIO NOVENO
BOGOTÁ, D.C.



01



* 6 5 3 7 1 6 8 0 *



27
27
79

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 1

null

CERTIFICA:

NOMBRE: TECNOQUIMICAS S A

DOMICILIO: CALI VALLE

DIRECCION COMERCIAL : ---C 23 7 39

DIRECCION NOTIFICACION JUDICIAL: ---C 23 7 39

CIUDAD: CALI

MATRICULA MERCANTIL NRO. 7049-4 FECHA MATRICULA : 01 DE JULIO DE 1957

AFILIADO

CERTIFICA:

NIT : 890300466-5

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2670 DEL 12 DE JUNIO DE 1957 NOTARIA SEGUNDA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 01 DE JULIO DE 1957 BAJO EL NRO. 16627 DEL LIBRO IX , SE CONSTITUYO LA SOCIEDAD DENOMINADA COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 8438 DEL 30 DE DICIEMBRE DE 1970 NOTARIA SEGUNDA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 07 DE ENERO DE 1971 BAJO EL NRO. 42260 DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD SE TRANSFORMO DE SOCIEDAD LIMITADA EN SOCIEDAD EN COMANDITA POR ACCIONES BAJO EL NOMBRE DE COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES (SIC)

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 2139 DEL 21 DE ABRIL DE 1972 NOTARIA SEGUNDA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 26 DE ABRIL DE 1972 BAJO EL NRO. 794 DEL LIBRO IX , LA SOCIEDAD CAMBIO SU NOMBRE DE COMPANIAS TECNOQUIMICAS LIMITADA COMANDITA POR ACCIONES (SIC) . POR EL DE TECNOQUIMICAS LIMITADA & CIA S.C. A.

*** CONTINUA ***



01



* 6 5 3 7 1 6 6 1 *



78
22
78
80

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 3

E.P. 8853	30/12/1963	NOTARIA PRIMERA DE CALI	23/01/1964
27107			
E.P. 5718	28/11/1957	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/02/1964
27181			
E.P. 2743	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964
27681			
E.P. 2744	29/04/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	06/05/1964
27682			
E.P. 7057	21/10/1964	NOTARIA PRIMERA DE CALI	22/10/1964
28591			
E.P. 1693	26/04/1965	NOTARIA PRIMERA DE CALI	28/04/1965
29569			
E.P. 1799	10/05/1966	NOTARIA PRIMERA DE CALI	11/05/1966
31623			
E.P. 2498	18/11/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	25/11/1966
32757			
E.P. 2792	27/12/1966	NOTARIA CUARTA DE CALI	05/01/1967
33009			
E.P. 2209	25/09/1967	NOTARIA CUARTA DE CALI	04/10/1967
34591			
E.P. 6933	20/12/1967	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	28/12/1967
35082			
E.P. 6363	14/11/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	26/11/1968
37141			
E.P. 7711	31/12/1968	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/02/1969
37615			
E.P. 5597	30/09/1969	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	18/10/1969
39341			
E.P. 5211	27/08/1970	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/09/1970
41379			
E.P. 6576	07/10/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	14/10/1971
44154			
E.P. 7286	08/11/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	10/11/1971
44367			
E.P. 8042	03/12/1971	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	21/12/1971
44716			
E.P. 6209	05/10/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	15/10/1973
5505 IX			
E.P. 8741	31/12/1973	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	08/03/1974
7636 IX			
E.P. 9270	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	31/01/1975
11772 IX			
E.P. 9504	31/12/1974	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	04/04/1975
12441 IX			
E.P. 7566	05/12/1975	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	09/01/1976
15581 IX			
E.P. 2671	09/05/1980	NOTARIA SEGUNDA DE CALI	22/10/1980
41529 IX			

*** CONTINUA ***



01



* 6 5 3 7 1 6 6 2 *



79
23
77
81

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 5

COMERCIO EN GENERAL DE PRODUCTOS BIOLOGICOS Y QUIMICOS, MEDICAMENTOS O PRODUCTOS FARMACEUTICOS, PERFUMERIA O EFECTOS DE TOCADOR, PRODUCTOS VETERINARIOS, AGRICOLAS, ALIMENTOS NATURALES Y/O PROCESADOS, PRODUCTOS DE CONSUMO POPULAR, SERVICIOS EN GENERAL O LA EXPLOTACION DE ESTABLECIMIENTOS DE COMERCIO DEDICADOS A DICHO GIRO. C) ADQUIRIR ACCIONES, CUOTAS SOCIALES, BONOS CEDULAS, TITULOS U OTROS VALORES EN COMPANIAS DE CUALQUIER NATURALEZA O TIPO LEGAL, DEDICADAS A LA EXPLOTACION DE CUALQUIER ACTIVIDAD ECONOMICA LICITA Y ENAJENARLAS.D) LA EXPLOTACION DEL NEGOCIO DE LA PUBLICIDAD Y EL ESTABLECIMIENTO DE OFICINAS DEDICADAS A ESTE NEGOCIO O A LA CREACION DE ORGANOS DE PUBLICIDAD HABLADOS O ESCRITOS. E) GARANTIZAR LAS OBLIGACIONES PROPIAS DE LOS ACCIONISTAS O DE TERCEROS. F) LA ADQUISICION DE BIENES MUEBLES, INMUEBLES Y DE TODA CLASE DE EQUIPO Y MAQUINARIA PARA SU ARRENDAMIENTO O PARA LA COMERCIALIZACION DE ELLOS. EN DESARROLLO DEL OBJETO SOCIAL PODRA OBTENER PRIVILEGIOS INDUSTRIALES, CONCESIONES, PATENTES DE INVENCION, DE MEJORAS O PROCEDIMIENTOS, MARCAS DE FABRICA O DE COMERCIO, YA SEA EN NOMBRE PROPIO O DE TERCEROS, OTORGAR A TERCEROS, DENTRO O FUERA DEL PAIS CONCESIONES O USOS DE EXPLOTACION SOBRE ESTOS DERECHOS, EJECUTAR TODA CLASE DE CONTRATOS DE COMPRAVENTA, DISTRIBUCION DE MATERIAS PRIMAS, DE PRODUCTOS SEMIELABORADOS O ELABORADOS EN EL MERCADO INTERNO O EN EL EXTERIOR Y EN GENERAL, LA CELEBRACION DE TODO ACTO O CONTRATO SOBRE BIENES MUEBLES O INMUEBLES DE COMERCIO, INDUSTRIALES O DE OTRA INDOLE QUE SE REFIERAN DIRECTAMENTE A LAS ACTIVIDADES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

ORGANOS DE DIRECCION Y ADMINISTRACION. PARA LOS FINES DE SU DIRECCION, ADMINISTRACION Y REPRESENTACION, LA SOCIEDAD TIENE LOS SIGUIENTES ORGANOS: A) ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS. B) JUNTA DIRECTIVA. C) PRESIDENTE EJECUTIVO. D) TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS. E) VICEPRESIDENCIAS ADMINISTRATIVAS.

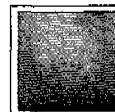
LA DIRECCION DE LA SOCIEDAD CORRESPONDE, EN PRIMER TERMINO A LA ASAMBLEA GENERAL DE ACCIONISTAS Y EN SEGUNDO LUGAR, A LA JUNTA DIRECTIVA COMO DELEGADA DE AQUELLA.

LA REPRESENTACION LEGAL DE LA SOCIEDAD Y LA GESTION DE LOS NEGOCIOS SOCIALES, ESTARAN A CARGO DEL PRESIDENTE EJECUTIVO Y DE LOS TRES VICEPRESIDENTES EJECUTIVOS.

FUNCIONES DE LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS. ENTRE OTRAS LAS SIGUIENTES: 1) ACORDAR LA FUSION DE LA SOCIEDAD, SU TRANSFORMACION, LA ENAJENACION O EL ARRENDAMIENTO DE LA EMPRESA SOCIAL, LA DISOLUCION O LA PRORROGA Y CUALQUIER REFORMA, AMPLIACION MODIFICACION DEL CONTRATO SOCIAL. 9) AUTORIZAR LA ADQUISICION DE ACCIONES PROPIAS, CON SUJECION A LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS POR LA LEY. 10) ADOPTAR EN GENERAL, TODAS LAS MEDIDAS QUE RECLAMEN EL CUMPLIMIENTO DE LOS ESTATUTOS O EL INTERES DE LA SOCIEDAD.

EN LA JUNTA DIRECTIVA SE ENTIENDE DELEGADO EL MAS AMPLIO MANDATO PARA

*** CONTINUA ***



78
24
80
B2

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 7

COMO REPRESENTANTES LEGALES DE LA COMPA??A EN JUICIO Y FUERA DE JUICIO, LOS REPRESENTANTES TIENEN FACULTADES PARA EJECUTAR O CELEBRAR SIN OTRAS LIMITACIONES QUE LAS ESTABLECIDAS EN LOS ESTATUTOS EN CUANTO SE TRATE DE OPERACIONES QUE DEBAN SER PREVIAMENTE AUTORIZADAS POR LA JUNTA DIRECTIVA O POR LA ASAMBLEA DE ACCIONISTAS, TODOS LOS ACTOS O CONTRATOS COMPRENDIDOS DENTRO DEL OBJETO SOCIAL O QUE TENGAN CAR?CTER SIMPLEMENTE PREPARATORIO, ACCESORIO O COMPLEMENTARIO PARA LA REALIZACI?N DE LOS FINES QUE PERSIGUE LA SOCIEDAD Y LOS QUE SE RELACIONAN DIRECTAMENTE CON LA EXISTENCIA Y EL FUNCIONAMIENTO DE LA MISMA. LOS REPRESENTANTES QUEDAN INVESTIDOS DE PODERES ESPECIALES PARA TRANSIGIR, ARBITRAR Y COMPROMETER LOS NEGOCIOS SOCIALES; PROMOVER O COADYUVAR ACCIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS EN QUE LA COMPA??A TENGA INTER?S E INTERPONER TODOS LOS RECURSOS QUE SEAN PROCEDENTES CONFORME A LA LEY; DESISTIR DE LAS ACCIONES O RECURSOS QUE INTERPONGAN; NOVAR OBLIGACIONES O CR?DITOS; DAR O RECIBIR BIENES EN PAGO; CONSTITUIR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES, DELEGARLES FACULTADES REVOCAR MANDATOS Y SUSTITUCIONES.

PARAGRAFO: LOS REPRESENTANTES LEGALES DE LA SOCIEDAD TIENEN AMPLIAS FACULTADES, SIN NINGUNA LIMITACI?N Y SIN REQUERIR AUTORIZACI?N PREVIA DE LA JUNTA DIRECTIVA, PARA ACTUAR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD EN LICITACIONES PUBLICAS, PRIVADAS O CUALQUIER OTRA MODALIDAD DE CONTRATACI?N, PRESENTAR PROPUESTAS, ACEPTAR ADJUDICACIONES Y CONTRATAR SIN LIMITACI?N DE CUANT?A ALGUNA ANTE LAS ENTIDADES PUBLICAS, EMPRESAS INDUSTRIALES Y COMERCIALES DEL ESTADO, SOCIEDADES DE ECONOM?A MIXTA, BIEN SEAN ELLAS DEL ORDEN NACIONAL, DISTRITAL, DEPARTAMENTAL O MUNICIPAL.

CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 393 DEL 20 DE ENERO DE 1993

ORIGEN: JUNTA DIRECTIVA

INSCRIPCION: 26 DE ENERO DE 1993 No. 62203 DEL LIBRO IX

FUE(ON) NOMBRADO(S):

PRESIDENTE EJECUTIVO
FRANCISCO JOSE BARBERI OSPINA
C.C.14445880

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN MANUEL BARBERI OSPINA
C.C.14949561

VICEPRESIDENTE EJECUTIVO
JUAN BAUTISTA DE LOS RIOS GUTIERREZ

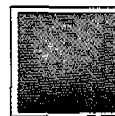
*** CONTINUA ***



01



* 6 5 3 7 1 6 5 4 *



St
B3

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 9

C.C.16615708

SUPLENTE

PRIMER RENGLON

GUSTAVO ADOLFO SANCHEZ LESMES

C.C.16625960

SEGUNDO RENGLON

VICTOR RICARDO ROSA GARCIA

C.C.6811102

TERCER RENGLON

ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE

C.C.16741040

CUARTO RENGLON

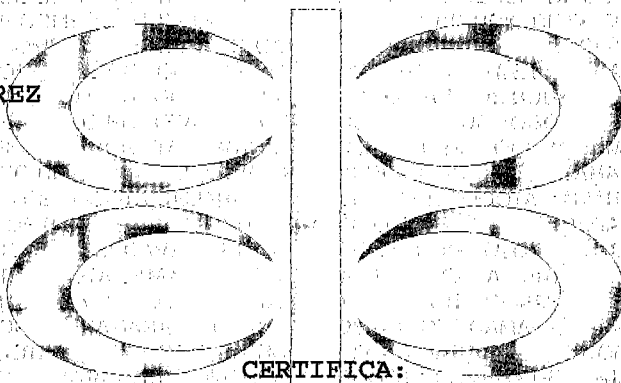
ERNESTO TRUJILLO PEREZ

C.C.14984104

QUINTO RENGLON

ANA MARIA ALVAREZ

C.C.31170896



CERTIFICA:

DOCUMENTO: ACTA No. 59 DEL 31 DE MARZO DE 2003

ORIGEN: ASAMBLEA DE ACCIONISTAS

INSCRIPCION: 23 DE ABRIL DE 2003 No. 2845 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S) :

REVISOR FISCAL

DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

NIT.860005813-4



CERTIFICA:

DOCUMENTO: DOCUMENTO PRIVADO DEL 26 DE AGOSTO DE 2004

ORIGEN: DELOITTE & TOUCHE LTDA D & T LTDA

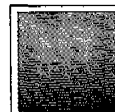
INSCRIPCION: 30 DE AGOSTO DE 2004 No. 9417 DEL LIBRO IX

FUE (RON) NOMBRADO(S) :

***** CONTINUA *****



**P R E M I O
COLOMBIANO
AL CALIDAD
DE LA GESTION**



82
84

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

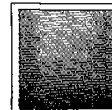
Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 11

QUE POR ESCRITURA NRO. 2719 DEL 15 DE JULIO DE 1999 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 02 DE AGOSTO DE 1999 BAJO EL NRO. 323 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A SAMUEL GOMEZ UPEGUI, MAYOR DE EDAD, VECINO DE CALI, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NRO. 16.633.490, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DEL OCCIDENTE COLOMBIANO DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN CALI, UBICADO EN LA CALLE 23 NRO. 4-66, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO O POLICIVO, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES DE CARACTER LABORAL, CIVIL, COMERCIAL Y POLICIVO, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESA FACULTAD PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRAPROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 4) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 5) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA:

*** CONTINUA ***



83
27
05

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 13

LA EMPRESA EN TODOS LOS TRAMITES ADMINISTRATIVOS Y PROCESOS JUDICIALES, DE CARACTER LABORAL, POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA EN LOS QUE LA EMPRESA SEA PARTE DEMANDANTE, DEMANDADA O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO. LA FACULTAD PARA TRANSIGIR O CONCILIAR SE LIMITA A LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS LEGALES MENSUALES. 5o.) OTORQUE PODERES Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES JUDICIALES DE CARACTER CIVIL, COMERCIAL Y PENAL TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LOS CREDITOS A FAVOR DE LA SOCIEDAD, BIEN SEA REPRESENTADOS EN FACTURAS, CHEQUES, TITULOS VALORES O CUALQUIER OTRO DOCUMENTO REPRESENTATIVO DE CREDITO, HASTA POR SUMA EQUIVALENTE A QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION QUE PROGRAMEN LOS JUZGADOS CIVILES MUNICIPALES Y DEL CIRCUITO, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD HASTA POR LA CUANTIA INDICADA. 6o. REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. DENTRO DE LOS TRAMITES DE CONCORDATOS, PROCESOS DE REESTRUCTURACION ECONOMICA PREVISTO EN LA LEY 550 DE 1999 Y LAS NORMAS QUE LA ADICIONEN O MODIFIQUEN Y LIQUIDACIONES OBLIGATORIAS QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE ACREEDORES O ANTE LOS JUZGADOS CIVILES, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER, NOMBRAR APODERADOS, PRESENTAR LOS CREDITOS, APORTAR LAS PRUEBAS QUE ESTIME NECESARIAS, ASISTIR A LAS AUDIENCIAS PRELIMINARES Y DEFINITIVAS, ACORDAR FORMULAS DE PAGO, RECIBIR Y EN GENERAL PARA EJERCER TODAS AQUELLAS GESTIONES NECESARIAS PARA OBTENER EL RECONOCIMIENTO Y PAGO DE LOS CREDITOS PRESENTADOS. LAS FACULTADES AQUI ESTABLECIDAS ESTAN LIMITADAS PARA LOS CREDITOS HASTA POR CUANTIA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. PARAGRAFO. IGUALMENTE QUEDA FACULTADO PARA ACEPTAR Y REPRESENTAR A TECNOQUIMICAS CUANDO LA EMPRESA SEA NOMBRADA EN JUNTA DE ACREEDORES O EN ORGANOS EQUIVALENTES O SIMILARES, EN LOS PROCESOS QUE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE LAS ENTIDADES PERTINENTES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES. 7o.) REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A. EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONCILIACION QUE LOS DEUDORES DE LA SOCIEDAD CONVOQUEN ANTE LAS ENTIDADES FACULTADAS PARA ELLO CON EL FIN OBTENER UN ACUERDO EN EL PAGO DE LAS ACREENCIAS, CON EXPRESAS FACULTADES PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER Y RECIBIR, FACULTADES QUE SE LIMITAN HASTA POR LA SUMA DE QUINIENTOS (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 8o.) REVISE LOS EXPEDIENTES DE LOS PROCESOS JUDICIALES DE CARACTER EJECUTIVO EN QUE LA SOCIEDAD SEA PARTE DEMANDANTE, EN TODO EL TERRITORIO NACIONAL, PARA LA RECUPERACION DE SUS ACREENCIAS. 9o.) APRUEBE Y SUSCRIBA ACUERDOS PRIVADOS DE PAGO Y CONCILIACIONES DE OBLIGACIONES A FAVOR DE TECNOQUIMICAS POR LA VENTA DE SUS PRODUCTOS HASTA POR LA SUMA DE (500) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 309 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 300 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A DANIEL AMEZQUITA, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BARRANQUILLA,

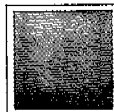
*** CONTINUA ***



01



* 6 5 3 7 1 6 6 7 *



86

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 15

PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 310 DEL 31 DE ENERO DE 2002 NOTARIA TERCERA DE CALI , INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 13 DE FEBRERO DE 2002 BAJO EL NRO. 301 DEL LIBRO V MEDIANTE LA CUAL SE LE CONCEDE PODER ESPECIAL, PERO AMPLIO Y SUFICIENTE A CARLOS ORLANDO MUTIS, MAYOR DE EDAD, VECINO DE BUCARAMANGA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 91.200.418 DE BUCARAMANGA, GERENTE DEL DISTRITO DE VENTAS DE LA REGIONAL ORIENTE DE LA SOCIEDAD, CON SEDE EN BUCARAMANGA, PARA EL EJERCICIO DE LAS SIGUIENTES FACULTADES: 1) PARA QUE EN NOMBRE DE TECNOQUIMICAS S.A. Y EN ASUNTOS QUE TENGA QUE VER CON EL DISTRITO DE VENTAS SE NOTIFIQUE Y PROMUEVA ACCIONES EN NOMBRE DE ESTA ANTE ENTIDADES PUBLICAS, FUNCIONARIOS O EMPLEADOS NACIONALES, DEPARTAMENTALES Y MUNICIPALES DEL ORDEN JUDICIAL, ADMINISTRATIVO POLICIVO, PENAL O DE FISCALIA, YA SEA EN PROCESOS, ACTUACIONES, SIMPLES ACTOS O DILIGENCIAS Y GESTIONES, CON FACULTADES DE DESISTIMIENTO, ALLANAMIENTO, Y CONCILIACION, EN LOS QUE EL ESTABLECIMIENTO ESTE VINCULADO COMO DEMANDANTE, DEMANDADO O TERCERO INTERVINIENTE. PARAGRAFO: LA FACULTAD DE CONCILIACION, DESISTIMIENTO Y ALLANAMIENTO SE LIMITA HASTA LA SUMA EQUIVALENTE A CINCUENTA (50) SALARIOS MINIMOS LEGALES MENSUALES. 2) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA INICIAR LAS ACCIONES CIVILES, COMERCIALES Y PENALES TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS AUDIENCIAS DE CONCILIACION, CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS RELACIONADOS CON EL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL ANTERIOR. 3) PARA QUE OTORQUE PODER Y CONSTITUYA MANDATARIOS PARA HACERSE PARTE EN LOS PROCESOS CONCORDATARIOS, DE LIQUIDACION OBLIGATORIA, O REESTRUCTURACION ECONOMICA QUE SE TRAMITEN ANTE LA SUPERINTENDENCIA DE SOCIEDADES O ANTE OTRAS SUPERINTENDENCIAS O ENTIDADES CUANDO SE TRATE DE OTRA CLASE DE DEUDORES, TENDIENTES A LA RECUPERACION DE LA CARTERA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, CON EXPRESAS FACULTADES PARA ASISTIR EN NOMBRE DE LA SOCIEDAD A LAS DIVERSAS AUDIENCIAS CON AUTORIZACION PARA TRANSIGIR, DESISTIR, CONCILIAR O COMPROMETER A LA SOCIEDAD EN TODOS LOS PROCESOS, GESTIONES JUDICIALES, ADMINISTRATIVAS O RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD

*** CONTINUA ***



2985
87

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 17

RECLAMACIONES EXTRA PROCESO EN QUE INTERVENGA EN ASUNTOS DEL ESTABLECIMIENTO CON LAS LIMITACIONES PREVISTAS EN EL PARAGRAFO DEL NUMERAL PRIMERO. 4) PARA SUSCRIBIR LOS CONTRATOS DE TRABAJO Y DARLOS POR TERMINADO DEL PERSONAL VINCULADO O QUE SE VINCULE AL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO. 5) PARA CONSTITUIR APODERADO O APODERADOS EN DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A. EN NINGUN CASO QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO, HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. PARAGRAFO: ES ENTENDIDO QUE EL APODERADO, EN SU CONDICION DE GERENTE, ESTA FACULTADO PARA REALIZAR LA VENTA, SIN LIMITACION DE CUANTIA, DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA:

QUE POR ESCRITURA NRO. 4.202 DEL 31 DE MAYO DE 1995 NOTARIA DECIMA DE CALI, INSCRITA EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 24 DE SEPTIEMBRE DE 2003 BAJO EL NRO. 134 DEL LIBRO V SE CONFIERE PODER ESPECIAL A ANTONIO JAIRO RAMIREZ ECHAVE, ABOGADO TITULADO Y EN EJERCICIO, CON TARJETA PROFESIONAL No. 58.401 DEL MINISTERIO DE JUSTICIA, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA NUMERO 16.741.040 DE CALI PARA QUE REPRESENTA A TECNOQUIMICAS S.A., EN LOS SIGUIENTES ACTOS: A) SOLICITAR Y ADELANTAR ANTE EL INSTITUTO COLOMBIANO AGROPECUARIO TODOS LOS TRAMITES ATINENTES A LA OBTENCION DE LICENCIAS DE VENTA Y LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, RENOVACIONES, CERTIFICACIONES, AMPLIACIONES, INSCRIPCIONES Y MODIFICACIONES EN GENERAL; B) TODOS LOS TRAMITES ANTE EL INVIMA ATINENTES A LA OBTENCION DE REGISTRO SANITARIO, RENOVACION DEL MISMO, REFORMULACIONES, ADICIONES DE NUESTRA LINEA DE PRODUCTOS, CAMBIOS DE TITULAR Y DE FABRICANTE, CESIONES, CERTIFICACIONES DE FORMULA Y EXCLUSIVIDAD, MODIFICACIONES DE FABRICAR Y VENDER A IMPORTAR Y VENDER Y VICEVERSA, E IGUALMENTE CERTIFICACIONES SOBRE LA LINEA COMPLETA DE NUESTROS PRODUCTOS, A CUYO OBJETO LO FACULTO PARA DAR ANTE DICHAS AUTORIDADES TODOS LOS PASOS NECESARIOS, PRESENTAR SOLICITUDES, HACER DECLARACIONES, PAGAR DERECHOS, PROBAR EXPLOTACIONES, SOLICITAR TESTIMONIOS, RECIBIR DOCUMENTOS, FORMULAR APELACIONES Y RECLAMOS, DESISTIR Y PERCIBIR. ASI MISMO DICHO APODERADO ESTA AUTORIZADO PARA HACER CUANTO FUERE NECESARIO ANTE LAS AUTORIDADES ADMINISTRATIVAS PARA LOS FINES ARRIBA INDICADOS CON TODAS LAS DEMAS FACULTADES GENERALES Y ESPECIALES QUE FUEREN NECESARIAS INCLUIDAS LAS DE SUSTITUIR Y DELEGAR EL

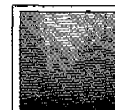
*** CONTINUA ***



01



* 6 5 3 7 1 6 6 9 *



88

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 19

DE BOGOTA, QUIEN ACTUA EN SU CALIDAD DE REPRESENTANTE LEGAL DE TECNOQUIMICAS S. A. SOCIEDAD COMERCIAL ORGANIZADA Y EXISTENTE CONFORME A LAS LEYES COLOMBIANAS, CON DOMICILIO Y SEDE PRINCIPAL EN CALI. EN DICHA CONDICION CONFIERE PODER AMPLIO Y SUFICIENTE A LAS SIGUIENTES PERSONAS: CLAUDETTE VERNOT HERNANDEZ ABOGADA TITULADA Y EN EJERCICIO, IDENTIFICADA CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 51722517 DE BOGOTA, PORTADORA DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 57111 DEL C.S. DE LA J., ANDRES FELIPE ZAPATA OCAMPO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79598546 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 107240 DEL C.S. DE LA J. Y JUAN MANUEL SERRANO CASTILLO, IDENTIFICADO CON LA CEDULA DE CIUDADANIA No. 79875670 DE BOGOTA, PORTADOR DE LA TARJETA PROFESIONAL DE ABOGADO No. 124953 DE C.S. DE LA J., TODOS CON DOMICILIO EN LA CIUDAD DE BOGOTA, D.C., PARA QUE EN NOMBRE DE MI REPRESENTADA ACTUEN EN TODOS LOS ASUNTOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL Y LOS DERIVADOS DE ELLA, CON FACULTAD PARA RECIBIR NOTIFICACIONES, NOMBRAR APODERADOS JUDICIALES O EXTRAJUDICIALES EN ESTOS ASUNTOS.

EL PRESENTE PODER SE CONFIERE PARA QUE LOS APODERADOS ACTUEN ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD ADMINISTRATIVA DEL ORDEN NACIONAL, DEPARTAMENTAL, DISTRITAL Y LOCAL; ANTE LAS AUTORIDADES CONTENCIOSO ADMINISTRATIVAS Y JUDICIALES, PARA OBTENER LA PROTECCION DE NUESTRA PROPIEDAD INTELECTUAL Y CONTRA LAS PRACTICAS RESTRICTIVAS DE LA COMPETENCIA Y LOS ASUNTOS DE COMPETENCIA DESLEAL, A CUYO EFECTO LA AUTORIZO, EN TODO LO CONCERNIENTE A LOS SIGUIENTES ASUNTOS: A) OBTENCION DE PATENTES DE INVENCION, DE MODELO DE UTILIDAD, ESQUEMAS DE TRAZADOS DE CIRCUITOS INTEGRADOS, DISEÑOS INDUSTRIALES, EL REGISTRO DE MARCAS DE PRODUCTOS O SERVICIOS; LEMAS COMERCIALES; DEPOSITO DE NOMBRES Y ENSEÑAS COMERCIALES, INDICACIONES GEOGRAFICAS; RENOVACION DE SIGNOS DISTINTIVOS, RENOVACIONES, AFECTACIONES AL REGISTRO, INSCRIPCION DE CONTRATOS, SOLICITUD Y RENOVACION DE NOMBRES DE DOMINIO; B) PRESENTACION DE OPOSICIONES AL REGISTRO DE MARCAS DE TERCERO, PRESENTACION DE ALEGATOS EN DEFENSA DE OPOSICIONES AL REGISTRO, ACCION DE CANCELACION, ACCION POR INFRACCION DE DERECHOS, REVOCATORIA DIRECTA, ACCION DE NULIDAD, ACCION DE NULIDAD Y RESTABLECIMIENTO DEL DERECHO, ACCION REIVINDICATORIA, ACCIONES DE TUTELA, POPULARES, DE GRUPO, DE CLASE; ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; C) AGOTAMIENTO DE LA VIA GUBERNATIVA, EJERCICIO DEL DERECHO DE PETICION ANTE CUALQUIER PERSONA O AUTORIDAD; D) SOLICITUD DE MEDIDAS CAUTELARES, PRESENTACION DE ACCIONES MEDIANTE PROCESOS CIVILES, PENALES, ADMINISTRATIVOS O CONTENCIOSO ADMINISTRATIVOS RELACIONADOS CON ESTOS DERECHOS U OTROS DE DIFERENTE NATURALEZA, MEDIDAS EN FRONTERA, ACCIONES Y PROCESOS QUE PROMOVAMOS O SE NOS PROMUEVAN; E) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON EL RECONOCIMIENTO DE DERECHOS DE AUTOR, DERECHOS CONEXOS Y NUEVAS TECNOLOGIAS Y SU PROTECCION LEGAL; F) SOLICITUD DE REGISTRO Y RENOVACION DE CONTRATOS DE TRANSFERENCIA DE TECNOLOGIA; G) OBTENER Y TRAMITAR TODO LO RELACIONADO CON LICENCIAS DE FUNCIONAMIENTO, REGISTROS SANITARIOS, AUTORIZACION DE CERTIFICADOS DE LIBRE VENTA, AUTORIZACION DE PUBLICIDAD ANTE EL MINISTERIO DE PROTECCION SOCIAL O EL INVIMA O ANTE CUALQUIER AUTORIDAD SANITARIA; H) OBTENCION DE CERTIFICADOS DE CARENCIA DE INFORMES POR TRAFICO DE ESTUPEFACIENTES, RENOVACIONES, AUTORIZACIONES EXTRAORDINARIAS ANTE LA DIRECCION NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES O EL CONSEJO NACIONAL DE ESTUPEFACIENTES; I)

*** CONTINUA ***



01



* 6 5 3 7 1 6 7 0 *



89

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127

Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076

PAGINA No. 21

DESARROLLO DE LA REPRESENTACION LABORAL, SI ASI LO CONSIDERA NECESARIO, TENIENDO SUMA DILIGENCIA PARA QUE TECNOQUIMICAS S.A., EN NINGUN CASO, QUEDE SIN LA DEBIDA REPRESENTACION EN LA SALVAGUARDIA DE SUS DERECHOS Y OBLIGACIONES LABORALES. 6) PARA QUE EN DESARROLLO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO EJERZA LAS SIGUIENTES FACULTADES ESPECIALES: A) COMPRAR Y PERMUTAR TODA CLASE DE BIENES MUEBLES CUYA FINALIDAD SEA NECESARIA PARA EL MEJOR DESEMPEÑO DE LAS ACTIVIDADES DEL ESTABLECIMIENTO HASTA POR LA SUMA QUE INDIQUE LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. B) MANEJAR LAS CUENTAS CORRIENTES CON FACULTADES PARA GIRAR CHEQUES HASTA POR LA CUANTIA QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. C) OTORGAR CREDITOS EN DESARROLLO DE LAS VENTAS DE LOS ARTICULOS PROPIOS DE LA ACTIVIDAD COMERCIAL DEL DISTRITO DE VENTAS, DE ACUERDO CON LO QUE DETERMINEN LOS MANUALES Y PROCEDIMIENTOS INTERNOS DE LA SOCIEDAD. D) RECIBIR A NOMBRE DE LA SOCIEDAD CUALQUIER SUMA DE DINERO, EXPIDIENDO LOS COMPROBANTES EN QUE CONSTE EL PAGO.

CERTIFICA:

CAPITAL AUTORIZADO: \$27,200,000,000
NUMERO DE ACCIONES: 54,400,000
VALOR NOMINAL: \$500
CAPITAL SUSCRITO: \$27,123,804,000
NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608
VALOR NOMINAL: \$500
CAPITAL PAGADO: \$27,123,804,000
NUMERO DE ACCIONES: 54,247,608
VALOR NOMINAL: \$500

CERTIFICA:

QUE POR DOCUMENTO PRIVADO DEL 17 DE NOVIEMBRE DE 2005, INSCRITO EN LA CAMARA DE COMERCIO EL 23 DE NOVIEMBRE DE 2005 BAJO EL NRO. 13.158 DEL LIBRO IX, EN LA CUAL CONSTA LA SITUACION DE CONTROL EJERCIDA POR TECNOQUIMICAS S.A.

CONTROLANTE: TECNOQUIMICAS S.A.
DOMICILIO: CALI
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

CONTROLADA: INDUGRAFICAS S.A.
DOMICILIO: CALI
NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE INDUGRAFICAS S.A. CORRESPONDEN AL DESARROLLO DE NEGOCIOS RELACIONADOS CON LAS ARTES GRAFICAS, LA DISTRIBUCION DE LAS MISMAS YA SEA DE SUS PRODUCTOS PROPIOS O POR CONTRATO, TANTO EN EL MERCADO NACIONAL COMO

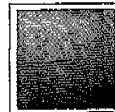
*** CONTINUA ***



01



* 6 5 3 7 1 6 7 1 *



90

CERTIFICADO NACIONAL

CAMARA DE COMERCIO DE CALI

Fecha : 20071127 Hora Certificado 17:20:04

Operacion : 02NA41127076 PAGINA No. 23

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE TECNOQUIMICAS CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS, QUÍMICOS, MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS FARMACÉUTICOS, PANALES, PRODUCTOS VETERINARIO Y AGRÍCOLAS, ALIMENTOS, COSMÉTICOS Y DE TOCADOR Y PRODUCTOS DE ASEO PARA EL HOGAR.

SUBORDINADA: ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A.- ADHINTER S.A. DOMICILIO: CALI VALLE DEL CAUCA

NACIONALIDAD: COLOMBIANA

ACTIVIDAD: LAS ACTIVIDADES DE ADHINTER S.A. SE DESARROLLAN EXCLUSIVAMENTE EN LA ZONA FRANCA DEL PACÍFICO CORRESPONDEN A LA PRODUCCION Y COMERCIALIZACION EN EL MERCADO NACIONAL E INTERNACIONAL DE ADHESIVOS MEDICINALES TALES COMO CURAS, VENDITAS, ESPARADRAPOS, PARCHES, VENDAS; ADHESIVOS PARA USO EN OFICINA TALES COMO CINTAS, PEGANTES, PAPELES ADHESIVOS Y CINTAS ADHESIVAS PARA USO INDUSTRIAL.

PRESUPUESTO DE CONTROL: TECNOQUIMICAS S.A., TIENE SUSCRITAS EN LA SOCIEDAD ADHESIVOS INTERNACIONALES S.A. ADHINTER S.A., LA CANTIDAD DE DOS MILLONES CUATROCIENTOS TREINTA MIL (2.430.000) ACCIONES ORDINARIAS DE VALOR NOMINAL DE CIEN PESOS (\$100.00) SOBRE UN TOTAL DE TRES MILLONES (3.000.000) DE ACCIONES ORDINARIAS SUSCRITAS QUE REPRESENTA UNA PARTICIPACION DIRECTA DEL 81% SOBRE EL TOTAL DEL CAPITAL SUSCRITO Y PAGADO DE LA SOCIEDAD.

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.7050-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: ---C 23 7 39 DE CALI
RENOVO : POR EL AÑO 2007

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311234-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: -K 7 22 122 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992
RENOVO : POR EL AÑO 2007

CERTIFICA:

QUE A NOMBRE DE LA SOCIEDAD FIGURA MATRICULADO EN LA CAMARA DE COMERCIO BAJO EL NRO.311235-2 ESTABLECIMIENTO DE COMERCIO: TECNOQUIMICAS
UBICADO EN: -C 23 4 66 DE CALI
FECHA MATRICULA : 22 DE ABRIL DE 1992

*** CONTINUA ***



01

* 6 5 3 7 1 6 7 2 *



~~33~~
~~89~~
97

CERTIFICADO NACIONAL
CAMARA DE COMERCIO DE CALI
Fecha : 20071127 Hora Certificado 17:20:04
Operacion : 02NA41127076 PAGINA No. 25

[illegible][illegible]

10
 11
 12
 13
 14
 15
 16
 17
 18
 19
 20
 21
 22
 23
 24
 25
 26
 27
 28
 29
 30
 31
 32
 33
 34
 35
 36
 37
 38
 39
 40
 41
 42
 43
 44
 45
 46
 47
 48
 49
 50
 51
 52
 53
 54
 55
 56
 57
 58
 59
 60
 61
 62
 63
 64
 65
 66
 67
 68
 69
 70
 71
 72
 73
 74
 75
 76
 77
 78
 79
 80
 81
 82
 83
 84
 85
 86
 87
 88
 89
 90
 91
 92
 93
 94
 95
 96
 97
 98
 99
 100
 101
 102
 103
 104
 105
 106
 107
 108
 109
 110
 111
 112
 113
 114
 115
 116
 117
 118
 119
 120
 121
 122
 123
 124
 125
 126
 127
 128
 129
 130
 131
 132
 133
 134
 135
 136
 137
 138
 139
 140
 141
 142
 143
 144
 145
 146
 147
 148
 149
 150
 151
 152
 153
 154
 155
 156
 157
 158
 159
 160
 161
 162
 163
 164
 165
 166
 167
 168
 169
 170
 171
 172
 173
 174
 175
 176
 177
 178
 179
 180
 181
 182
 183
 184
 185
 186
 187
 188
 189
 190
 191
 192
 193
 194
 195
 196
 197
 198
 199
 200
 201
 202
 203
 204
 205
 206
 207
 208
 209
 210
 211
 212
 213
 214
 215
 216
 217
 218
 219
 220
 221
 222
 223
 224
 225
 226
 227
 228
 229
 230
 231
 232
 233
 234
 235
 236
 237
 238
 239
 240
 241
 242
 243
 244
 245
 246
 247
 248
 249
 250
 251
 252
 253
 254
 255
 256
 257
 258
 259
 260
 261
 262
 263
 264
 265
 266
 267
 268
 269
 270
 271
 272
 273
 274
 275
 276
 277
 278
 279
 280
 281
 282
 283
 284
 285
 286
 287
 288
 289
 290
 291
 292
 293
 294
 295
 296
 297
 298
 299
 300
 301
 302
 303
 304
 305
 306
 307
 308
 309
 310
 311
 312
 313
 314
 315
 316
 317
 318
 319
 320
 321
 322
 323
 324
 325
 326
 327
 328
 329
 330
 331
 332
 333
 334
 335
 336
 337
 338
 339
 340
 341
 342
 343
 344
 345
 346
 347
 348
 349
 350
 351
 352
 353
 354
 355
 356
 357
 358
 359
 360
 361
 362
 363
 364
 365
 366
 367
 368
 369
 370
 371
 372
 373
 374
 375
 376
 377
 378
 379
 380
 381
 382
 383
 384
 385
 386
 387
 388
 389
 390
 391
 392
 393
 394
 395
 396
 397
 398
 399
 400
 401
 402
 403
 404
 405
 406
 407
 408
 409
 410
 411
 412
 413
 414
 415
 416
 417
 418
 419
 420
 421
 422
 423
 424
 425
 426
 427
 428
 429
 430
 431
 432
 433
 434
 435
 436
 437
 438
 439
 440
 441
 442
 443
 444
 445
 446
 447
 448
 449
 450
 451
 452
 453
 454
 455
 456
 457
 458
 459
 460
 461
 462
 463
 464
 465
 466
 467
 468
 469
 470
 471
 472
 473
 474
 475
 476
 477
 478
 479
 480
 481
 482
 483
 484
 485
 486
 487
 488
 489
 490
 491
 492
 493
 494
 495
 496
 497
 498
 499
 500
 501
 502
 503
 504
 505
 506
 507
 508
 509
 510
 511
 512
 513
 514
 515
 516
 517
 518
 519
 520
 521
 522
 523
 524
 525
 526
 527
 528
 529
 530
 531
 532

**P R E M I O
GIOMBIANO
A LA CALIDAD
DE LA GESTIÓN**

[illegible]

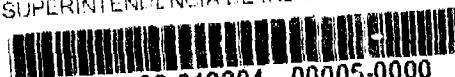
P. 3 E - M A L - 0
 COTABATO
 A LA CALIDAD
 DE LA GESTIÓN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 97,128
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-019204- -00005-0000

Fecha: 2007-11-28 14:50:02 Dep: 2020 INULCREACIONE
Tra: 11 PATENTELIYII Lve: 379 FASENACIONALII
Act: 400 OPOSIOBSERVIER Folios: 35

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72421640	27/11/2007	656,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72422387	28/11/2007	984,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72422388	28/11/2007	328,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-04 PRESENTACION DE OBSERVACIONES	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	256,000.00
	TOTAL :	\$ 256,000.00

DOSCIENTOS CINCUENTA Y SEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

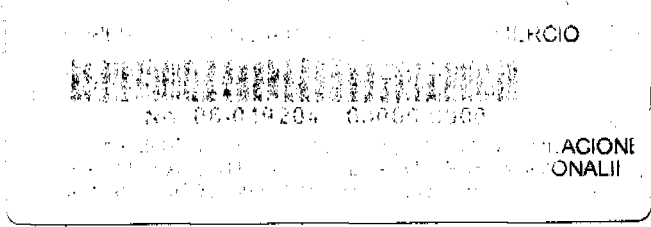
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

35 4
93

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 97,122
FECHA : NOVIEMBRE 28 DE 2007



***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72421640	27/11/2007	656,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72422387	28/11/2007	984,000.00
REYES Y REYES ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72422388	28/11/2007	328,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-08	PRORROGA DE TERMINOS	72,000.00
		31 PRORROGA DE TERMINOS	72,000.00
		TOTAL :	\$ 72,000.00

SETENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

March 25, 1969

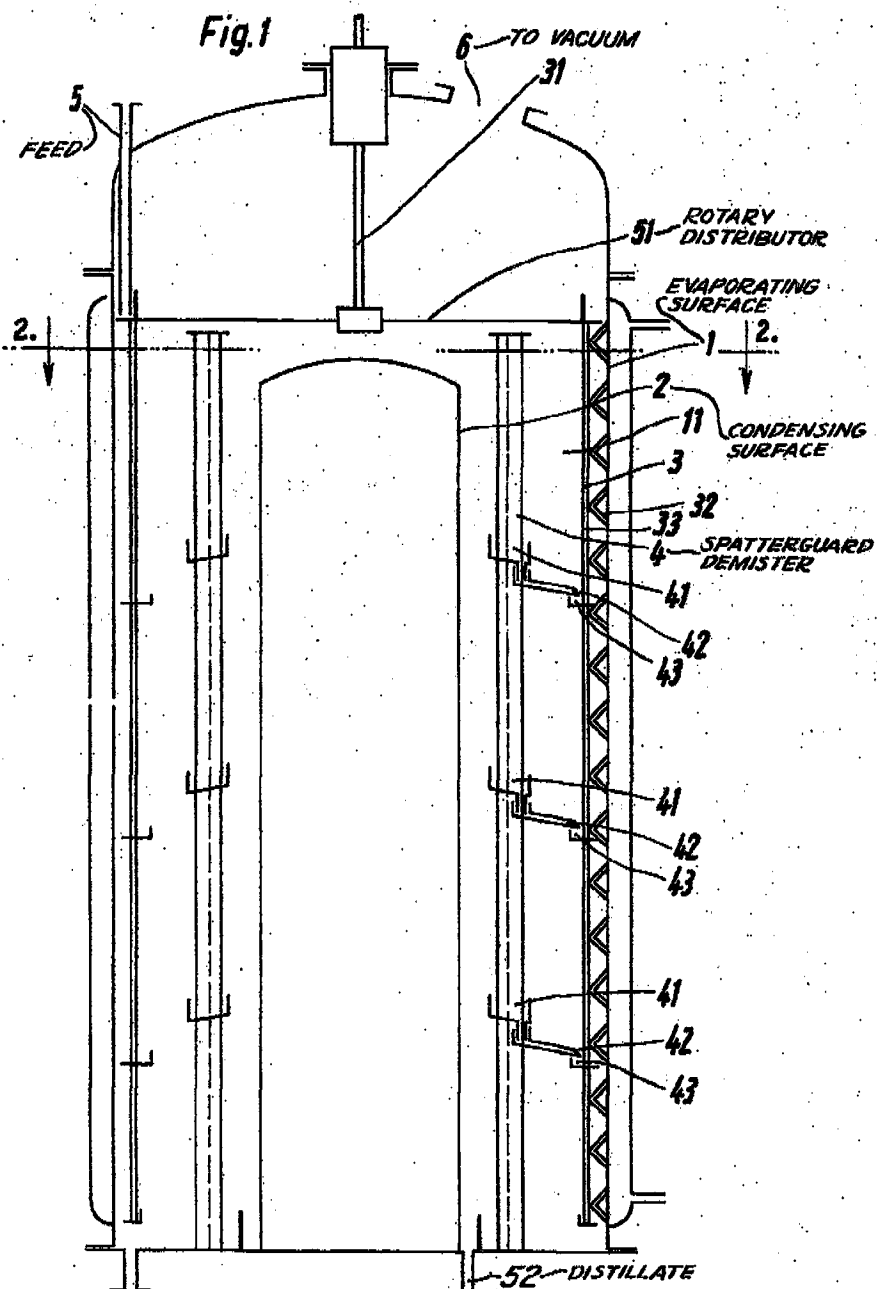
R. HABENDORFF ET AL

3,434,935

APPARATUS FOR VACUUM AND SHORT-PATH DISTILLATION

Filed March 29, 1968

Sheet 1 of 2



Inventors:

Richard Habendorff
Willi Fischer

BY

Spencer & Kaye
Attorneys

43
95

March 25, 1969

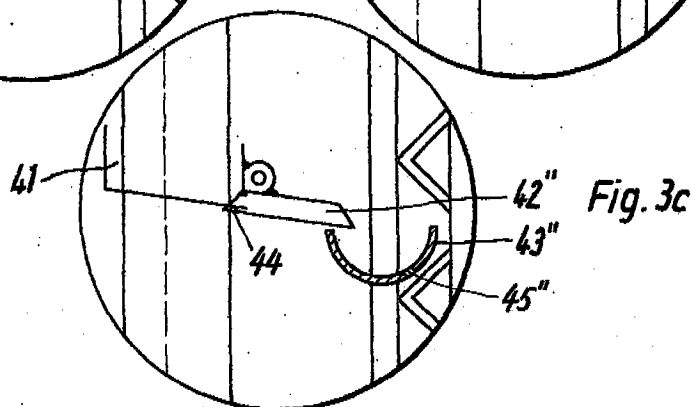
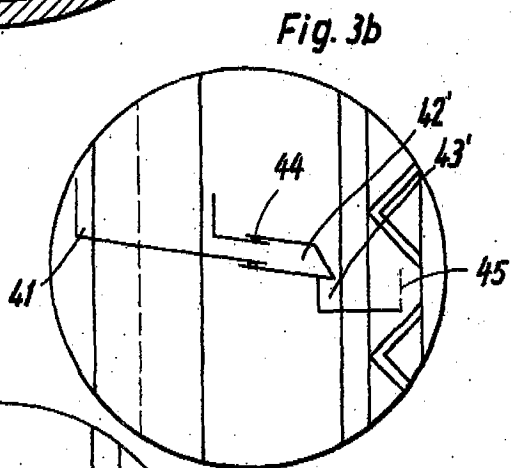
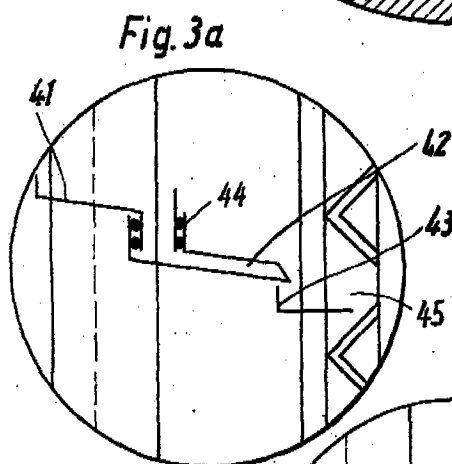
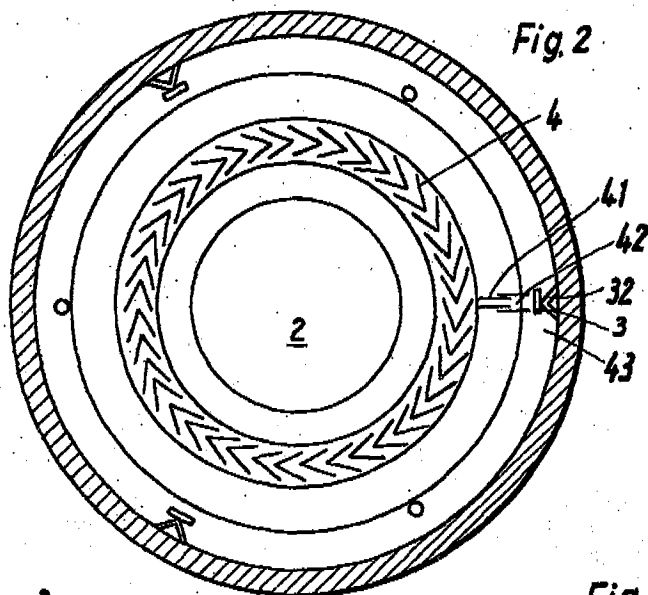
R. HABENDORFF ET AL

3,434,935

APPARATUS FOR VACUUM AND SHORT-PATH DISTILLATION

Filed March 29, 1968

Sheet 2 of 2



Inventors:
Richard Habendorff
Willi Fischer
BY *Spencer & Kaye*
Attorneys

1

3,434,935

APPARATUS FOR VACUUM AND SHORT-PATH DISTILLATION

Richard Habendorff, Seelscheid-Linden, and Willi Fischer, Seelscheid, Germany, assignors to Leybold-Heraeus-Verwaltung G.m.b.H., Cologne-Bayental, Germany

Filed Mar. 29, 1968, Ser. No. 717,288

Claims priority, application Germany, Mar. 29, 1967,

L 56,116

Int. Cl. B01d 3/28, 3/10

U.S. Cl. 202--187

7 Claims

ABSTRACT OF THE DISCLOSURE

An improved arrangement for vacuum and short-path distillation apparatus wherein stationary, angled, spatterguard members are provided between a rotating means for spreading distilland on an evaporating surface, and a condensing surface whereon distilland vapors from the evaporating surface are condensed. The stationary spatterguard members are provided with a trough for collecting spattered distilland material. Means are also provided for delivering the spattered material back to the means for spreading, whereby the spattered material is spread onto the evaporating surface.

Background of the invention

The present invention relates to an apparatus for vacuum and short-path distillation. More particularly, the present invention relates to such apparatus having spatterguard members disposed within the distillation chamber of the apparatus in the vicinity of the condensing surface in such a manner that the evaporating surface is optically obstructed with respect to the condensing surface.

In the type of apparatus with which the present invention is concerned, a thin layer of distilland is spread onto an evaporating surface by a spreading or distributing means and is condensed on a cool condensing surface especially provided for that purpose.

Vacuum and short-path distillation is commonly practiced and widely employed throughout the chemical industry. Various devices and apparatus for the practice of this process are known. In the practice of vacuum and short-path distillation, it has been found advantageous, particularly for distillations in the ranges of fine and high vacuums, to spread the distilland in a thin layer, for example in the form of a film, over an evaporating surface. In such an arrangement, the thin layer spread on the evaporating surface is evaporated and condensed on a condensing surface oppositely disposed with respect to the evaporating surface. The distilland film is usually applied to the evaporating surface by distributing means especially designed for this purpose.

Various types of wipers, brushes, rollers and other suitable devices have been used for this purpose. It should be noted that the distillation arrangement, just described, has advantageously been employed, not only in the high vacuum range, but also in the fine and coarse vacuum ranges. One result of using the distillation process, as here described, in these ranges is that bubbles are formed on the evaporating surface. This is true particularly when materials of very different vapor pressures are used as the distilland in the distillation process. The bubbles formed by the distilland cause spatters on the evaporating surface, which leads to a contamination of the distillate material.

In order to eliminate this problem, previously designed apparatus for use in such processes have made use of rotating spatterguard members disposed between the evaporating and condensing surfaces, which rotate with

2

the distilland distributing means, and which optically obstruct the condensing surface from the evaporating surface. In such arrangements vapors from the distilland are passed through slits or openings, provided therefor, through the spatterguard members to the condensing surface. In this type of an arrangement, the spattered distilland materials are interrupted before reaching and contaminating the condensing surface and are thrown back to the evaporating surface with the help of centrifugal forces created as the spatterguard members are rotated. This arrangement does have the advantage that spattered distilland material caught by the spatterguard members is prevented from coming into contact with the condensing surface. However, this arrangement has the important disadvantage that considerable technical effort and expenditure is required where structurally large chambers characterized by large diameters and great heights are employed. Moreover, such large arrangements require solutions to special problems caused by the relatively large rotating mass involved.

Summary of the invention

It is therefore an object of the present invention to improve the vacuum and short-path distillation apparatus in order to eliminate the above-described disadvantages.

According to the present invention, it is therefore proposed to provide a series of stationary, angled spatterguard members, and at least one collecting trough at the stationary spatterguard members for collecting spattered distilland material stopped by the spatterguard members. The collecting trough is provided with at least one drain pipe through which the collected spattered distilland material is carried to a collecting channel provided on the rotating distributing means. The collecting channel on the distributing means, being open or perforated on its side facing the evaporating surface, returns the spattered material delivered by the drain pipe to the evaporating surface with the help of centrifugal forces the distributing means creates as it rotates. The collecting channel on the rotating distributing means can be a ring-shaped member which is horizontally disposed or inclined toward the evaporating surface. The collecting channel can also be a rectangularly shaped, or semi-circularly shaped member.

In order to facilitate the installing of the rotating distributing means, it is preferred to construct the means connecting the drain pipe to the collecting trough in such a manner that the drain pipe is laterally pivotal with respect to the collecting trough. Thus, when a plurality of collecting troughs are provided at the stationary spatterguards, one above the other, in a stacked arrangement, the drain pipes can be uniformly moved, if necessary, by an appropriate device provided for that purpose.

According to another preferred arrangement, the drain pipe of the collecting trough is connected to the collecting trough by a means which allows the drain pipe to be displaceable in its longitudinal direction.

In yet another advantageous arrangement, the drain pipe of the collecting trough is connected to the collecting trough so that the drain pipe is foldable from a relatively horizontal position to a relatively vertical position and vice versa.

In order to prevent the spattered distilland material collected in the collecting troughs from reaching the condensing surface and to flow off downwardly, it is advantageous to seal the collecting trough drain pipe from the collecting trough in any known manner using any suitable sealing device or material.

Brief description of the drawings

FIGURE 1 is a view of a longitudinal section of the distillation process apparatus according to the present invention.

94
96

FIGURE 2 is a cross-sectional view taken along the line 2—2 of FIGURE 1.

FIGURES 3a through 3c are partial views of the apparatus according to the invention showing various embodiments of the collecting trough-drain pipe-collecting channel arrangement of parts.

Description of the preferred embodiments

Referring first to FIGURE 1, a longitudinal section taken through a distillation chamber according to the present invention is shown therein. Distilland material is spread onto an evaporating surface 1 by spreading or distributing means mounted on the distributing means rotor 3 and driven by a shaft 31. Distributor elements 32 of the distributing means are disposed on appropriate suspension devices 33 positioned between the evaporating surface 1 and the condensing surface 2 within the interior of the distillation chamber shown. Also located within the distillation chamber are stationary, spatterguard members 4. The spatterguard members 4 are angle-shaped and are arranged one behind the other. The inside surface of the angle of each spatterguard member 4 faces the outside surface of the angle of the preceding spatterguard member 4. In addition, the spatterguard members 4 are positioned between the condensing surface and the condensing surface side of the distributing means in such a manner that the spatterguard members 4 provide an optical obstruction between the evaporating surface 1 and the condensing surface 2.

Three collecting troughs 41, each having at least one drain pipe 42 connected thereto, are disposed in vertical series on the spatterguard members 4. At the end of the drain pipe 42 away from the collecting trough 41, a channel 43 is provided which is connected to the distributing means rotor 3. By this arrangement spattered distilland material collected in the collecting trough 41 passes through the drain pipe 42 and is delivered to the channel 43. From there the spattered distilland material is returned to the evaporating surface 1 by centrifugal forces created by the rotation of the distributing means rotor 3.

Again, as shown in FIGURE 1, distilland material first enters the distillation chamber by way of inlet pipe 5 which delivers the distilland material to the rotating distributor plate 51. The distributor plate 51 in turn delivers the distilland to the evaporating surface 1. The distillate formed on the condensing surface 2 is collected and drawn off at 52. The interior 11 of the distillation chamber is evacuated through the exit connection 6 by an evacuating device not shown.

Referring now to FIGURE 2, shown therein is a cross section of the distillation apparatus according to the invention, as viewed along the line 2—2 of FIGURE 1. The spatterguard members 4 are illustrated to be in series arrangement. As clearly depicted, the inside surface of each spatterguard member 4 faces the outside surface of each preceding angled spatterguard member 4 in the series arrangement.

Referring to FIGURES 3a-3c, enlarged views of the collecting trough-drain pipe-collecting channel arrangement of parts are illustrated.

In particular, referring to FIGURE 3a, the drain pipe 42 is shown to be connected to the collecting trough 41 by means which allows drain pipe 42 to be pivoted laterally in position.

Referring next to FIGURE 3b, in the arrangement of parts shown therein, the drain pipe 42' is provided with means which allows it to be displaced in the direction of its long dimension.

Referring next to FIGURE 3c, in the arrangement of parts shown therein, the drain pipe 42'' is provided with means which allows it to be folded from a relatively horizontal position to a relatively vertical position and vice versa.

Furthermore, various embodiments of the collecting channel positioned on the distributing means rotor 3 are

shown in the FIGURES 3a through 3c. Referring again to FIGURE 3a, the channel 43 is shown to be open on its side facing the evaporating surface 1 at 45, as in the apparatus of FIGURE 1.

Referring again to FIGURE 3b, the channel 43' consists of a rectangularly-shaped member which is open on its side facing the evaporating surface 1 by means of perforations 45' provided therefor.

Referring again to FIGURE 3c, the channel 43'', shown therein, is constructed so as to have a semi-circular cross section and an opening 45''.

In order to avoid the possibility of spattered distilland material flowing back to the condensing surface a seal 44 is provided in each of the embodiments, FIGURES 3a-3c, between the collecting trough and collecting trough drain pipe.

It will be understood that the above description of the present invention is susceptible to various modifications, changes and adaptations, and the same are intended to be comprehended within the meaning and range of equivalents of the appended claims.

We claim:

1. In apparatus for vacuum and short-path distillation having a vacuum chamber, an evaporating surface with a thin layer of distilland material spread thereon, rotating distributing means for spreading the distilland onto the evaporating surface, a cooled condensing surface, spatterguards provided between said evaporating surface and said condensing surface which form an optical obstruction between the evaporating surface and the condensing surface, the distilland being condensed onto the condensing surface after passing as a vapor through openings, provided therefor, between the spatterguards, the improvement wherein

- (a) said spatterguards are stationary, angled members being arranged in series, one behind the other, to collect spattered distilland material, and being disposed between said rotating distributing means and said condensing surface;
- (b) at least one collecting trough disposed at said stationary spatterguards for collecting spattered distilland material from said stationary spatterguards;
- (c) at least one drain pipe leading from said collecting trough whereby collected spattered distilland material is returned to said rotating distributing means;
- (d) a collecting channel provided on the rotating distributing means for receiving spattered distilland material from said drain pipe; and
- (e) said collecting channel being provided at least one opening on its evaporating surface side whereby spattered distilland material can be returned to the evaporating surface.

2. Apparatus as defined in claim 1 wherein said drain pipe is connected to said collecting trough by means which allows the drain pipe to be displaced in a longitudinal direction.

3. Apparatus as defined in claim 1 wherein said drain pipe is pivotally connected to said collecting trough by means which allows the drain pipe to be displaced laterally in its connected position.

4. Apparatus as defined in claim 1 wherein said drain pipe is pivotally connected to said collecting trough by means which allows the drain pipe to be folded from a relatively horizontal position to a relatively vertical position.

5. Apparatus as defined in claim 1 wherein said collecting channel has a semicircular shape in cross section.

6. Apparatus as defined in claim 1 wherein said evaporating surface side of said collecting channel has a wall member provided with a plurality of perforations.

7. Apparatus as defined in claim 1, said apparatus further defined by means providing a seal between said drain pipe and said collecting trough.

96
98

3,434,935

5

References Cited

UNITED STATES PATENTS

2,993,842 7/1961 Smith ----- 202—187 X
2,955,990 10/1960 Smith ----- 159—6
3,004,901 10/1961 Nerge et al. ----- 202—236 5
3,054,729 9/1962 Smith ----- 159—6 X

FOREIGN PATENTS

330,805 6/1930 Great Britain.

6

656,605 8/1951 Great Britain.
1,068,219 11/1959 Germany.

NORMAN YUDKOFF, *Primary Examiner.*

F. E. DRUMMOND, *Assistant Examiner.*

U.S. CL. X.R.

159—6; 202—197, 205, 236

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 1 236 709 A2

(12)

EUROPEAN PATENT APPLICATION

(43) Date of publication:
04.09.2002 Bulletin 2002/36

(51) Int Cl.⁷: C07C 209/68, C07C 211/27

(21) Application number: 02003969.9

(22) Date of filing: 22.02.2002

(84) Designated Contracting States:
AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU
MC NL PT SE TR
Designated Extension States:
AL LT LV MK RO SI

(72) Inventors:
• Castaldi, Graziano
28072 Briona (Novara) (IT)
• Barreca, Giuseppe
22050 Montevicchia (Como) (IT)
• Rossi, Renzo
56100 Pisa (IT)

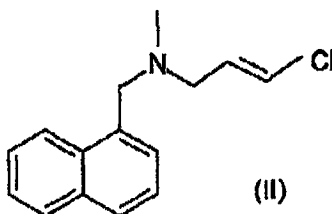
(30) Priority: 02.03.2001 IT MI010430

(71) Applicant: Dinamite Dipharma S.p.A. (in
abbreviated form Dipharma S.p.A.)
33031 Basiglio (Udine) (IT)

(74) Representative: Minoja, Fabrizio, Dr.
Bianchetti Bracco Minoja S.r.l.
Via Rossini, 8
20122 Milano (IT)

(54) **A process for the preparation of terbinafine**

(57) A process for the preparation of terbinafine which comprises the reaction of tert-butylacetylene with a compound of formula (II)



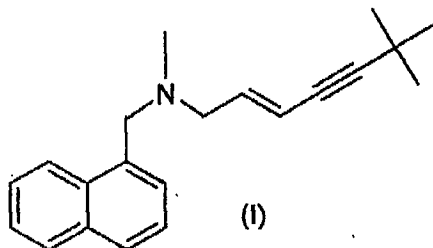
characterized in that the reaction is carried out in the presence of copper (I) salts and of a base, in the absence of palladium.

EP 1 236 709 A2

100

Description

[0001] The present invention relates to a process for the preparation of terbinafine or (E)-N-(6,6-dimethyl-2-hepten-4-ynyl)-N-methyl-1-naphthalene methanamine, a known medicament with antifungal activity for the topical use, belonging to the propenylamine class, whose formula is reported below:



Prior art

[0002] Terbinafine has been disclosed in US 4,755,538, which reports a number of methods for the preparation thereof. In particular, the described processes involve:

- a) alkylation of N-methyl-1-naphthalenemethylamine with trans-6,6-dimethylhept-2-en-4-ynyl-1-bromide;
- b) catalytic hydrogenation of N-methyl-N-(1-naphthalenemethyl)-6,6-dimethylhept-2,4-dienyl-1-amine;
- c) reductive amination 1-naphthylmethylamine with trans-6,6-dimethylhept-2-en-4-yn-1-al in the presence of formaldehyde and sodium borohydride.

[0003] Said processes are however not convenient in that the undesired stereoisomer (Z) is also formed, which has then to be removed with chromatographic procedures.

[0004] US 5,817,875 discloses other processes, which comprise the reaction of N-methyl-1-naphthalenemethylamine with epichlorohydrin or with bromoacetaldehyde dialkylacetal, followed by the introduction of the alkyne side chain by reaction of the epoxy group with a lithium tert-butyllacetylene and subsequent dehydration, or by reaction of the acetal carbonyl with a suitable ilide according to Wittig. In this case also, the Z isomer is still present in addition to the desired isomer.

[0005] Stereospecific synthesis for the preparation of terbinafine using organometal reagents have also been described.

[0006] In a paper by A. Stutz et al., (Int. Conf. Organomet. Chem. 1274; 1985 Abs. 329), 6,6-dimethylhept-1-en-4-ynyl-3-hydroxy is acetylated and condensed with N-methyl-1-naphthalenemethylamine in the presence of palladium(0) tetrakis(triphenylphosphine) and

triethylamine to yield terbinafine and its (Z)-isomer. Some degree of selectivity towards one of the isomers can be obtained by changing the experimental conditions and using a catalyst of palladium linked to a polymer (B.M. Trost et al., J. Am. Chem. Soc., 100, 7779; 1978).

[0007] A further stereoselective synthesis of terbinafine has been described by D.E. Rudisile, L.A. Castonguay and J.K. Stille in Tetrahedron Lett., 29, 13, 1509-15; 1988.

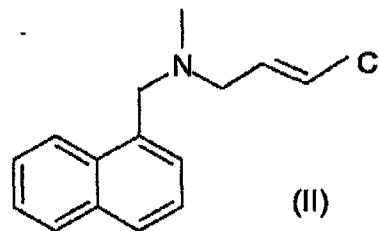
[0008] This work is based on the fact that the coupling reactions between vinyl halides and alkynyl-stannanes catalyzed by palladium give high yields and maintain the stereochemistry of the double bond.

[0009] A synthesis of terbinafine and, more generally, of amino-enin derivatives has been described by M. Alani et al., in Tetrahedron Lett., 37, 1, 57-8; 1996, and comprises the reaction of aminovinyl chlorides 1-alkynes in the presence of complexes of palladium in piperidine.

[0010] The Authors disclose that amination of (E)-1,3-dichloropropene with N-methyl-1-naphthalenemethylamine in acetonitrile in the presence of potassium carbonate and a catalytic amount of potassium iodide (10%) selectively yields the corresponding (E)-vinyl chloride. The resulting product is reacted with tert-butyllacetylene in the presence of piperidine and a catalytic amount of palladium dichlorodibenzonitrile and copper (I)iodide to stereospecifically obtain terbinafine (I) in almost quantitative yields. Substantially similar processes are also disclosed in EP 421302, EP 645369, US 5231183, US 5296612, WO 01/77064 and WO 02/02503.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

[0011] It has now been found that terbinafine can advantageously be obtained by reaction of tert-butyllacetylene with a compound of formula (II)



in the presence of copper (I) salts and of a base.

[0012] The process according to the invention is an improvement to the method described by Alani M et al, cited above, in which the same reaction is carried out using two metal catalysts, one based on palladium and the other based on copper. The possibility to use only the copper salt indeed makes the work up and purification steps easier while preventing the final product from

44
101

being contaminated by palladium.

[0013] Furthermore, the process of the invention is advantageous in terms of yields and selectivity.

[0014] Suitable copper (I) salts for use according to the invention are halides, preferably iodide.

[0015] Amines such as pyridine, piperidine, piperazine, morpholine, diisopropylamine, triethylamine, n-octylamine, n-butylamine, picoline and the like may preferably be used as bases, n-butylamine being particularly preferred.

[0016] The reaction is carried out optionally in the presence of a solvent at a temperature ranging from 20°C to 100°C, preferably 60°-90°C, in the presence of a catalytic amount of copper (I) salt ranging from 1% to 30% molar, preferably 10-20% molar.

[0017] The following examples illustrate the invention in greater detail.

Example 1: Preparation of crude terbinafine

[0018] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmol) in n-butylamine (2.8 g; 38.6 mmol), is added with tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmol) and copper(I)iodide (0.30 g; 1.55 mmol). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 80°C, keeping these conditions for 22 hours.

[0019] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0020] 2.3 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

[0021] ¹H NMR (CDCl₃, δ in ppm): 1.25 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 3.13 (dd, 2H), 3.90 (s, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 7.36-8.31 (aromatics, 7H).

[0022] GC-MS (m/z): 291 (M⁺), 276, 234, 196, 141

Example 2: Preparation of crude terbinafine

[0023] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmol) in piperidine (3.3 g; 38.6 mmol), is added with tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmol) and copper(I)iodide (0.30 g; 1.55 mmol). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 80°C, keeping these conditions for 22 hours.

[0024] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0025] 2.4 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

Example 3: Preparation of crude terbinafine

[0026] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmol) in dimethylformamide (3.8 mL) is added with n-butylamine (1.12 g; 15.5 mmol), tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmol) and copper(I)iodide (0.30 g; 1.55

mmol). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 100°C, keeping these conditions for 24 hours.

[0027] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0028] 2.6 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

Example 4: Preparation of crude terbinafine

[0029] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmol) in n-butylamine (2.8 g; 38.6 mmol), is added with tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmol) and copper(I)iodide (0.07 g; 0.38 mmol). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 80°C, keeping these conditions for 40 hours.

[0030] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0031] 1.5 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

Example 5: Preparation of crude terbinafine

[0032] A solution of vinyl chloride (II) (1.9 g; 7.73 mmol) in n-butylamine (2.8 g; 38.6 mmol), is added with tert-butylacetylene (0.8 g; 9.74 mmol) and copper(I)bromide (0.33 g; 2.28 mmol). The mixture is heated under inert atmosphere at a temperature of 80°C, keeping these conditions for 22 hours.

[0033] The suspension is cooled at room temperature, then diluted with toluene (20 mL) and water (10 mL). The phases are separated and the upper toluene phase is concentrated to a residue under vacuum.

[0034] 1.8 g of a thick oil consisting of crude terbinafine is obtained.

Example 6: Preparation of terbinafine hydrochloride

[0035] A solution of crude terbinafine (example 1, ~7.7 mmol) in acetone (16 mL) is added with a 37% w/w hydrochloric acid solution (0.76 g, 7.7 mmol). Crystallization is obtained by seeding with pure terbinafine hydrochloride while cooling -10°C.

[0036] After 1 hour the mixture is filtered and the solid is washed with acetone, then dried to obtain 2.0 g of pure terbinafine hydrochloride as a white solid (80% yield starting from vinyl chloride II).

[0037] ¹H NMR (DMSO d₆, δ in ppm): 1.18 (s, 9H), 2.52 (d, 3H), 3.90 (m, 2H), 4.78 (m, 2H), 6.00 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 7.43-8.43 (aromatics, 7H), 11.4 (s, 1H).

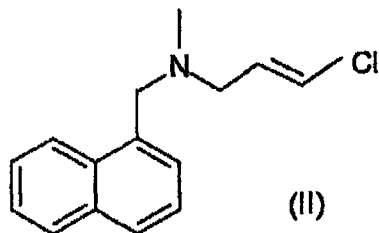
[0038] HPLC purity: 99.93%

[0039] Melting point: 205° - 206°C

~~100~~
102**Claims**

1. A process for the preparation of terbinafine, which comprises reacting tert-butylacetylene with a compound of formula (II)

5



10

(II)

15

characterized in that the reaction is carried out in the presence of copper (I) salts and of a base, in the absence of palladium.

20

2. A process as claimed in claim 1, wherein the copper (I) salts are the halides.
3. A process as claimed in claim 2, wherein the copper (I) salt is the iodide.
4. A process as claimed in any one of claims 1 to 2, wherein the bases are amines.
5. A process as claimed in claim 4, wherein the bases are selected from pyridine, piperidine, piperazine, morpholine, diisopropylamine, triethylamine, n-octylamine, n-butylamine, picoline.
6. A process as claimed in claim 5, wherein the base is n-butylamine.

25

30

35

40

45

50

55

2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada

Oficio N° - 5469

ASUNTO:	Radicación PCT N°	06-19204
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	440
	Folios	063

Con fundamento en lo previsto por el artículo 43 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que la oposición presentada por el doctor José Luis Reyes Villamizar, en su calidad de apoderado de Tecnoquímicas S.A., reúne los requisitos formales exigidos por la ley al momento de su presentación.

En cumplimiento de lo dispuesto en la citada norma, se le concede el término de sesenta (60) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, para que haga valer sus argumentaciones y presente pruebas.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

25 ABR 2008

El anterior oficio fue notificado por fijación en lista de fecha,_____.

202021